

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON
- MÉDECINE -
U. E. R. LYON-NORD

Année 1976 - N° 380

**LES FACTEURS ETIOLOGIQUES
DE
L'HYPOTROPHIE FŒTALE**

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 6 Octobre 1976

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Nicole DUMONT

née le 22 Juillet 1951

à LYON (6°)

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON
- MÉDECINE -
U. E. R. LYON-NORD

Année 1976 - N°

**LES FACTEURS ETIOLOGIQUES
DE
L'HYPOTROPHIE FŒTALE**

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 6 Octobre 1976

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Nicole DUMONT

née le 22 Juillet 1951

à LYON (6°)

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON
- MÉDECINE -
U. S. R. LYON-NORD

Année 1975 - 76

LES FACTEURS ÉTIOLOGIQUES
DE
L'HYPOTROPHIE FŒTALE



THÈSE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 6 Octobre 1975

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Nicolas DUMONT

né le 25 Juillet 1951

à LYON 69

8, Avenue Rockefeller
69373 LYON CEDEX 2

TABLEAU DU PERSONNEL DE L'UNIVERSITE

Président de l'Université : Professeur D. GERMAIN

Premier Vice-Président : Professeur E. ELBAZ

Deuxième Vice-Président : Mr. P. PONCET, Maître-Assistant

Troisième Vice-Président : Mr. H. BONNET, étudiant.

Secrétaire Général : M. RAMBAUD

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE

MEDECINE

Grange-Blanche	: Directeur	: Docteur SALLE. (M.C.A.)
Alexis-Carrel	: Directeur	: Professeur C. GIROD
Sud-Ouest	: Directeur	: Professeur J. ROBERT
Lyon-Nord	: Directeur	: Professeur J.P. GARIN
	Directeur Honoraire	: Professeur A. BERTOYE

BIOLOGIE HUMAINE : Directeur : Professeur J.C. CZYBA

TECHNIQUES DE READAPTATION : Directeur : Docteur MORGON A. (M.C.A.)

SCIENCES PHARMACEUTIQUES : Directeur : Professeur ODDOUX

SCIENCES ODONTOLOGIQUES : Directeur : Docteur R. VINCENT

INSTITUT REGIONAL D'EDUCATION PHYSIQUE et SPORTIVE :

Président du Conseil de l'U.E.R. : Professeur R. GUILLET

Directeur : M. MILLON A.

MATHEMATIQUES : Directeur : Professeur BUCHWALTER

PHYSIQUE : Directeur : Professeur R. UZAN

CHIMIE et BIOCHIMIE : Directeur : Professeur J. HUET

SCIENCES DE LA NATURE : Directeur : Professeur J. BRUN

SCIENCES PHYSIOLOGIQUES : Directeur : M. FONTANGES R. (M.C.A.)

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE N° 1 : Directeur : Professeur POUYET B.

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE N° 2 : Directeur : J. GALLET

Directeur F.N.S.A.M.

OBSERVATOIRE : Directeur : Professeur BIGAY J.H.

PHYSIQUE NUCLEAIRE : Directeur : Professeur SARAZIN A.

MECANIQUE : Directeur : Professeur MATHIEU J.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Examineurs de la Thèse :

Président : Monsieur le Professeur A. BERTOYE

Assesseurs : Monsieur le Professeur F. LARBRE

Monsieur le Professeur M. BETHENOD

Monsieur le Professeur A. FREDERICH

A mon Père

En témoignage de mon admiration
et de mon affection.

Il a inspiré ce travail et m'a
aidée de ses conseils tout au long de
sa réalisation.

A la mémoire de mes grands-parents ,

A ma Mère,

Elle sait toute la reconnaissance
et l'amour que je lui porte.

A ma Grand-Mère,

Elle connaît la profonde affection
que j'éprouve pour elle.

A ma famille,

A tous mes amis.

A Monsieur le Professeur A. BERTOYE

Nous le remercions de nous avoir fait
l'honneur de bien vouloir présider
le jury de cette thèse.

Nous avons pu au cours de nos études
bénéficier de son enseignement magistral
ainsi que de ses qualités de Directeur
de l'Unité médicale Lyon-Nord.

A nos Juges

Monsieur le Professeur F. LARBRE

Nous avons apprécié la clarté de ses cours
et nous le remercions de bien vouloir faire
partie de notre jury.

Monsieur le Professeur M. BETHENOD

Son enseignement nous a été précieux.

Nous espérons qu'il ne sera pas déçu par
ce travail dont le sujet l'intéresse
particulièrement.

Nous le remercions d'avoir bien voulu le juger.

Monsieur le Professeur A. FREDERICH

Nous avons bénéficié de ses exposés de
pharmacologie clairs et précis.

Qu'il soit remercié d'avoir bien voulu
juger notre travail.

A nos Maîtres dans les hôpitaux

Monsieur le Professeur M. GIRARD

Monsieur le Professeur J. GAILLARD

Monsieur le Professeur Agrégé F. de MOURGUES

Monsieur le Professeur Agrégé A. GARDE

Monsieur le Docteur J. CHAUVIRE

Nous les remercions de l'accueil qu'ils nous ont
réservé et nous les assurons de notre profond respect.

INTRODUCTION

=====

Ce travail comporte l'étude de 312 observations d'hypotrophie foetale recueillies à la Clinique Obstétricale de l'Hôpital de la Croix-Rousse (Professeur M. DUMONT).

Nous avons recherché les différents facteurs étiologiques pouvant donner l'explication de la malnutrition foetale. Nous les étudierons en détail après avoir donné une définition de l'hypotrophie foetale.

DEFINITION

=====

Il n'est pas dans notre propos d'envisager les différentes définitions et les critères retenus pour caractériser l'hypotrophie foetale.

Une discussion complète sur ce sujet comprendrait d'envisager les définitions de la prématurité, de la post-maturité, et de la dysmaturité, de l'âge gestationnel, etc...

Il serait également nécessaire de citer, de critiquer et de choisir le terme qui correspond le mieux à celui d'une croissance intra-utérine retardée (et non perturbée, comme peut le faire croire la dénomination de dysmaturité).

Rappelons que les différentes appellations sont les suivantes :

Retard de croissance intra-utérin - dysmaturité - hypotrophie foetale - débiles à terme - faible poids de naissance à terme ou près du terme - dystrophie foetale - carence nutritionnelle intra-utérine - souffrance foetale chronique - foetus petit pour l'âge gestationnel - insuffisance placentaire - souffrance foetale prolongée - malnutrition foetale - malnutrition intra-utérine ...

Nous utiliserons indifféremment dans ce travail les termes d'hypotrophie foetale, de dysmaturité, et de retard de croissance intra-utérin, qui sont les plus fréquemment rencontrés dans la littérature.

Citons les critères de sélection de l'enfant hypotrophique.

1° Il est nécessaire d'établir une courbe de croissance intra-utérine valable pour le pays où l'étude est conduite. Les plus utilisées sont les courbes de LUBCHENCO (1963) valables pour la région de DENVER (Colorado), les courbes anglaises utilisées par BUTLER et ALBERMAN (1958), la courbe personnelle de GRUENWALD (1963-1966) et les courbes françaises établies par LEROY et LEFORT (1971), et MAGNIN et LEWIN (1976).

2° Il est nécessaire de déterminer l'âge gestationnel et le degré de retard de croissance intra-utérin. Ce problème intéresse à la fois l'obstétricien et le pédiatre. Aussi la détermination de l'âge gestationnel et du degré de malnutrition est réalisée d'abord pendant la grossesse par la clinique, l'examen du liquide amniotique, la radiographie et l'échographie. Elle est réalisée ensuite après la naissance par l'examen neurologique clinique et la recherche des caractéristiques physico-externes du nouveau-né, par les critères radiographiques de maturation, par les examens para-cliniques (électroencéphalogramme, vitesse de conduction nerveuse, examen du fond d'oeil) et enfin par les examens biologiques (dosage de l'alpha-foetoprotéine, des immunoglobulines ...).

BOURGEOIS (1972) fait une étude critique très serrée de ces différents critères et montre bien que le problème de la définition des enfants présentant un retard de croissance intra-utérin est imparfaitement résolu.

Nous considérons comme hypotrophiques les enfants nés près du terme, entre la 38ème et la 42ème semaine (la date du terme étant bien précisée), dont le poids est inférieur à 2500 g et qui, par les critères neurologiques et physico-externes sont à la naissance reconnus comme matures. Lorsque l'accouchement s'est effectué avant la 38ème semaine, nous tenons compte du poids de l'enfant par rapport à la courbe pondérale établie par LUBCHENCO (1963) ou par rapport à celle décrite par LEROY et LEFORT (1971).

Nous éliminons de notre étude :

- les enfants nés de grossesses multiples dont la dysmaturité relève de causes particulières ;
- les enfants présentant une malformation grave, le problème de la malformation devant prévaloir sur celui du retard de croissance.

Notre définition a sa valeur. Elle est simple. Elle a ses défauts que d'aucuns trouveront nombreux et nous sommes parfaitement conscients des critiques dont elle est passible.

LA FREQUENCE

=====

La fréquence de l'hypotrophie foetale varie selon la définition admise et les critères retenus ainsi que selon la race et les conditions socio-économiques.

Nous envisagerons deux sortes de fréquences :

- la fréquence de l'hypotrophie foetale par rapport à la totalité des naissances ;
- la fréquence de l'hypotrophie foetale parmi les nouveaux-nés de moins de 2500 g.

1) La fréquence de l'hypotrophie foetale par rapport à la totalité des naissances.

Pour WARKANY (1961), elle est de 0,17 p. 100 en ne comptant que les survivants, ou 0,2 p. 100 en comptant les morts-nés.

COLMAN (1962) trouve que le taux de fréquence des enfants pesant moins de 2500 g à terme est de 2 p. 100.

Pour GRUENWALD (1963) le taux atteint 2 à 3 P.100 (poids de naissance inférieurs à 2 D.S. par rapport à la moyenne).

Ce taux est de 7 p. 100 pour TREMBLAY et coll. (1965), de 0,55 p. 100 pour RABAL (1966), de 1,8 p. 100 pour OUNSTED (1968). Pour SCOTT et USHER (1966) sur 3.174 naissances, 277 enfants, soit 7,4 p. 100 sont moyennement hypotrophiques

(poids entre 15 et 25 p. 100 du poids idéal) et 95 (soit 2,6 p. 100) sont très hypotrophiques (au-dessous de 25 p. 100 du poids idéal). La fréquence est de 1,13 p. 100 pour BAZSO (1966) et de 0,24 p. 100 pour RUMBOLZ et coll. (1961) qui admettent le critère de 2000 g.

La fréquence des nouveau-nés dysmatures parmi les post-matures est diversement appréciée : WAGNER (1964) trouve que parmi les enfants nés après 41 semaines (soit 25 p. 100 de toutes les naissances), 50 p. 100 sont dysmatures. Parmi les enfants nés après 42 semaines (soit 10 p. 100 de toutes les naissances) 70 p. 100 sont dysmatures.

Enfin, parmi les enfants nés après 43 semaines (soit 5 p. 100 de toutes les naissances) 75 p. 100 sont dysmatures. Il estime que la dysmaturité représente 12 p. 100 des naissances vivantes.

Pour SCOTT et USHER (1966), l'hypotrophie foetale se retrouve dans 8,1 p. 100 des observations de nouveau-nés post-matures.

YERUSHALMY (1965) ne considérant que les nouveau-nés dysmatures de plus de 37 semaines, trouve une fréquence de 2,2 p. 100 à Oakland et de 3,6 p. 100 à New-York de la totalité des naissances.

Pour HENDRICKS (1967), l'hypotrophie foetale (au-dessous de 2500 g) est retrouvée chez 7 p. 100 des gestantes de race blanche de clientèle privée et chez 18 p. 100 des gestantes noires de clientèle hospitalière ; le taux est à peu près le même (10 p. 100) chez les gestantes noires de clientèle privée et chez les gestantes blanches de clientèle privée, tandis que le taux des gestantes blanches de clientèle hospitalière (15 p. 100) est sensiblement le même que celui des gestantes noires de clientèle hospitalière, ce qui prouve le rôle des conditions socio-économiques.

JANTZEN et coll. (1968) considèrent comme étant hypotrophiques les nouveau-nés pesant moins de 2500 g, alors que la gestation a duré au moins 268 jours. Sur 3 442 naissances, ils notent 38 hypotrophiques répondant à cette définition, soit 1,1 p. 100. Le total des enfants pesant moins de 2500 g est de 209, soit 6 p. 100.

Pour PAGE (1969), l'incidence des nouveau-nés pesant entre 1 500g et 2 500g pour un âge gestationnel supérieur à 37 semaines est de 5,7 p. 100 dans la race blanche et 11,1 p. 100 dans la race noire.

DUMONT et THOULON (1970), sur une série continue de 11 402 accouchements, retiennent 109 cas d'hypotrophie, soit 0,95 p. 100.

Notre étude comporte 312 enfants hypotrophiques correspondant à 10 852 naissances réparties de la manière suivante : (1)

- dernier trimestre 1970 : 485 naissances dont 27 hypotrophiques (5,85 p. 100) ;
- année 1971 : 2195 naissances dont 72 hypotrophiques (3,28 p. 100) ;
- année 1972 : 2174 naissances dont 59 hypotrophiques (2,71 p. 100) ;
- année 1973 : 2175 naissances dont 56 hypotrophiques (2,57 p. 100) ;
- année 1974 : 1981 naissances dont 55 hypotrophiques (2,71 p. 100) ;
- année 1975 : 1842 naissances dont 43 hypotrophiques (2,33 p. 100).

La fréquence des enfants hypotrophiques est donc dans notre statistique globale de 312 sur 10 852 naissances, soit 2,87 p. 100.

(1) Les pourcentages sont donnés à titre purement indicatif et ne comprennent aucune correction statistique.

2) La fréquence de l'hypotrophie foetale parmi les nouveaux-nés de moins de 2500 g.

La plupart des auteurs trouvent des taux voisins.

Pour COLMAN et RIENZO (1962) la fréquence est de 31 p. 100. Elle est de 35 p. 100 en 1963, dans l'enquête "Perinatal Mortality, Survey".

GRUENWALD (1964) trouve que la fréquence des enfants de 2500 g ou moins est de 106 p. 100, parmi lesquels on compte 30 p. 100 d'hypotrophiques.

YERUSHALMY (1965) évalue le taux à 45 p. 100, NORTH (1966) à 30 p. 100, PAGE (1970) à 40 p. 100.

Enfin, LUGO et CASSADY (1971) retrouvent une fréquence de 45 p. 100.

Le nombre d'enfants hypotrophiques parmi les enfants pesant moins de 2500 g est, dans notre statistique de 312 sur 747, se répartissant de la manière suivante.

Dernier trimestre 1970	: 27 hypotrophiques sur 39, soit 69,23 %
Année 1971	: 172 hypotrophiques sur 155, soit 46,45 %
Année 1972	: 59 hypotrophiques sur 136, soit 43,38 %
Année 1973	: 56 hypotrophiques sur 162, soit 34,56 %
Année 1974	: 55 hypotrophiques sur 128, soit 42,96 %
Année 1975	: 43 hypotrophiques sur 127, soit 38,85 %

Total : 312 hypotrophiques sur 747, soit 41,76 %.

La fréquence globale est donc de 312 enfants hypotrophiques sur 747 enfants pesant moins de 2500 g, soit 41,76 p. 100.

CONCLUSION

En raison des critères souvent bien différents retenus par les auteurs étudiant le retard de croissance intra-utérin, il est bien difficile de fixer la fréquence de ce processus foetal pathologique.

En gros cependant, on peut dire que suivant la définition retenue, l'hypotrophie foetale se rencontre dans 1 à 8 p. 100 des naissances et que la fréquence des hypotrophiques parmi les enfants pesant moins de 2500 g est de 30 à 40 p. 100.

LE SEXE DE L'ENFANT =====

Le poids à la naissance des filles étant inférieur à celui des garçons, il est bien évident que le nombre de filles hypotrophiques est plus grand que celui des enfants de sexe mâle.

Dès 1957, JARVINEN essayant de cerner l'étiologie de l'hypotrophie de l'enfant vivant à terme note une nette prédominance féminine : 140 filles pour 100 garçons.

BAZSO (1966) note une plus grande fréquence des garçons que des filles. RABAL (1966) retient le taux de 61 filles pour 33 garçons (en gros, deux filles pour un garçon). Dans leur étude, JANTZEN et coll. (1968) font état de 26 filles hypotrophiques contre 12 garçons, soit plus de deux filles pour un garçon.

La minutieuse statistique d'OUNSTED (1968) montre que le sex-ratio est le suivant :

- contrôle : 122, 8 garçons pour 100 filles ;
- prématurés : 135,7 garçons pour 100 filles ;
- gros enfants : 327 garçons pour 100 filles ;
- enfants hypotrophiques : 61,5 garçons pour 100 filles.

Il est noté que le sex-ratio est le même en ce qui concerne les frères et soeurs (OUNSTED, 1968).

En revanche, THOMSON et coll. (1968) étudiant 52 004 naissances uniques, constatent qu'il n'y a aucune différence de croissance entre les sexes jusqu'à 33 semaines, date à laquelle les garçons prennent un poids supérieur, allant jusqu'à 150 g lors du terme.

Ces auteurs pensent qu'il n'existe pas un potentiel de croissance propre à chaque sexe, et que la différence ne provient pas non plus de l'environnement foetal, mais qu'il faut faire intervenir probablement une différence de sécrétion hormonale.

En 1970, DUMONT et THOULON sur 125 cas d'hypotrophie foetale, trouvent 72 filles (57,6 p. 100) et 53 garçons (42,4 p. 100).

Notre étude portant sur 312 observations de retard de croissance intra-utérin comporte 178 filles (soit 57 p. 100) et 134 garçons (soit 43 p. 100).

CONCLUSION

Comme on pouvait s'y attendre, le retard de croissance intra-utérin est plus fréquent chez les filles que chez les garçons. Le poids des filles étant en effet inférieur à celui des garçons, il en est de même en cas de malnutrition foetale.

L'AGE DE LA MERE =====

Plusieurs auteurs étudiant le retard de croissance intra-utérin, tels JARVINEN (1957), SJOSTEDT (1958), BAZSO (1966) ne notent aucune différence significative selon l'âge de la mère. RABAL (1966) sur 94 observations, constate que l'âge des mères est en moyenne de 26 ans, l'âge s'étalant entre 15 et 41 ans.

En revanche, BUTLER (1962-1965) trouve qu'il existe dans le groupe des hypotrophiques un excès de mères jeunes (de moins de 20 ans et de 20 à 24 ans).

Pour HOYER et THALAMMER (1968) -les enfants dysmatures se rencontrent plus souvent chez les mères au-dessous de 21 ans et également chez celles entre 31 et 35 ans.

Cette constatation n'est pas retrouvée par OUNSTED (1968) ni par DUMONT et THOULON (1970). La répartition des âges dans la série de DUMONT et THOULON est superposable à celle observée dans une série de contrôle.

De même, BOURGEOIS dans sa thèse (1972), ne trouve que dans 5 observations des mères âgées de moins de 20 ans, alors que dans 51 cas elles sont âgées de 20 à 34 ans et dans 4 cas, elles sont âgées de plus de 40 ans.

En 1976, KALTREIDER et JOHNSON estiment que l'on trouve un plus grand nombre d'enfants de faible poids de naissance chez les mères âgées de moins de 19 ans, mais dans leur série, il existe une certaine confusion entre hypotrophiques et prématurés.

Dans notre statistique portant sur 312 observations, nous relevons :

- 8 femmes de moins de 18 ans, soit 2,55 p. 100 ;
- 282 femmes entre 18 et 35 ans, soit 90,40 p. 100 ;
- 13 femmes entre 35 et 40 ans, soit 4,16 p. 100 ;
- 9 femmes de plus de 40 ans, soit 2,88 p. 100.

Les primipares âgées de plus de 35 ans sont au nombre de 2 seulement.

CONCLUSION

L'âge de la mère ne paraît pas constituer un facteur étiologique important du retard de croissance intra-utérin.

LA PARITE

=====

Dès 1957, JARVINEN constate que sur 240 cas d'hypotrophie, il existe une augmentation de fréquence chez la primipare.

SJOSTEDT et coll. (1958) notent également une fréquence supérieure chez les primipares.

Pour BUTLER (1962 et 1965), le nombre de primipares est nettement plus élevé : 52,1 p. 100 contre 37,4 p. 100 dans le groupe témoin.

BAZSO (1966), dans une étude portant sur 25 658 naissances comprenant 289 enfants hypotrophiques à terme, note l'existence de plus de 50 p. 100 de primipares.

THOMSON et coll. (1968) constatent qu'à tous les âges gestationnels, les enfants premier-nés ont un poids inférieur aux suivants (la différence étant d'autant plus nette que l'âge gestationnel est plus précoce).

DUMONT et THOULON (1970) notent sur 125 cas, 63 primipares soit un pourcentage atteignant 50 p. 100 (contre 34,1 p. 100 d'une série de contrôle de 2 000 mères).

BOURGEOIS (1972) remarque également que la primiparité constitue un facteur favorisant d'hypotrophie foetale puisqu'elle existe dans 31 cas sur 64.

HOGUE (1975) reconnaît de même le risque plus important qu'à une primipare d'avoir un enfant hypotrophique et précise qu'une grossesse précédente s'étant terminée par un avortement provoqué ne protège pas contre ce risque.

Dans nos observations, nous notons sur 312 femmes ayant donné naissance à des enfants dysmatures :

- 171 Ipares, soit 54,80 p. 100
- 78 IIpares, soit 25 p. 100
- 22 IIIpares, soit 7,05 p. 100
- 14 IV pares, soit 4,48 p. 100
- 17 V pares et plus, soit 5,44 p. 100.

CONCLUSION

On doit insister sur le rôle favorisant de la primiparité dans la survenue du retard de croissance intra-utérin, rôle parfaitement démontré par tous les auteurs.

TAILLE DE LA MERE

=====

On peut estimer à priori qu'une mère de petite taille a plus de chance de donner naissance à un enfant de faible poids.

BUTLER, en 1965, note que les mères de dysmatures ont généralement une taille inférieure à celle des groupes témoins:

- elle est au dessous de 1,50 m dans 10 p. 100 des cas contre 3,9 p. 100 des cas dans la série de contrôle;

✓ elle est au dessous de 1,57 m dans 32,7 p. 100 des cas contre 19,9 p. 100 dans la série de contrôle.

En revanche, pour SCOTT et USHER (1966), il n'existe aucune corrélation entre la taille de la mère et la fréquence des naissances d'enfants hypotrophiques; la taille du père non plus ne joue aucun rôle.

Pour KLOOSTERMAN (1968), le poids moyen des enfants nés à la 40ème semaine de mères dont la taille est inférieure à 1,55 m est de 3 201 g tandis que le poids moyen des enfants nés à la 40ème semaine de mères dont la taille est supérieure à 1,74 m est de 3 659 g.

Rejoignant l'opinion de SCOTT et USHER, OUNSTED (1968) pense que la taille de la mère ne joue aucun rôle. Dans une étude portant sur 147 cas, il note que la taille moyenne des mères donnant naissance à des hypotrophiques est de 1,60 m. Cette taille est la même dans la série de contrôle.

Pour DRILLIEN (1968) au contraire, la taille des mères de niveau socio-économique faible donnant naissance à des enfants hypotrophiques est nettement inférieure (au dessous de 1,55 m à 1,50 m) à celle des séries de contrôle.

De même, pour THOMSON, BILLEWICZ et HYTTEN (1968), la taille de la mère semble un paramètre important - l'enfant est d'autant plus gros que la mère est grande et d'un poids plus élevé.

PAGE (1969) pense que le rôle joué par le facteur taille serait en relation avec le rapport existant entre petite taille maternelle et volume cardiaque plus petit. Le rôle du volume cardiaque a été étudié également par THOULON, CHOLLAT et MAMELLE (1970) lesquels précisent que le volume cardiaque est abaissé si l'hypotrophie foetale n'est pas provoquée par l'hypertension.

DUMONT et THOULON (1970) ne trouvent aucune différence significative. 12 mères de taille inférieure à 1,50 m, ne donnent naissance qu'à 2 enfants de poids inférieur à 2500 g - cette proportion est semblable à celle du groupe témoin.

De même, ROUSSEAU et coll. (1971) estiment que la taille de la mère ne joue aucun rôle.

Dans nos observations, nous notons que sur 188 femmes ayant donné naissance à un enfant dysmature, 44 d'entre elles (soit 23,4 p. 100) sont d'une taille inférieure à 1 m 50.

CONCLUSION

=====

Une mère de faible taille (au dessous de 1 m 50) semble avoir plus de chance de donner naissance à un enfant dysmature qu'une mère de taille normale. Mais ce facteur paraît peu important.

POIDS DE LA MERE ET GAIN DE POIDS GESTATIONNEL =====

Quand on étudie la question du retard de croissance intra-utérin, il est bien sur, important d'envisager le poids de naissance de la mère (question qui sera étudiée dans le chapitre : poids de naissance des enfants antécédents ; l'hypotrophie foetale à répétition ; la question du facteur génétique maternel) le poids de la mère lors de la conception, et le gain de poids gestationnel. Ce sont ces deux dernières questions que nous étudierons dans ce chapitre.

1) Poids de la mère lors de la conception :

Pour HOYER et THALAMMER (1968), les enfants dysmatures se rencontrent plus fréquemment chez les femmes toxémiques présentant un poids très faible ou anormalement élevé avant la grossesse.

De même, THOMSON, BILLEWICZ et HYTTEN (1968) estiment que le poids de la mère est un paramètre important. L'enfant est d'autant plus gros que la mère est grande et d'un poids élevé. L'enfant d'une mère mesurant 1,70 m et pesant 75 kg est plus gros de 750 g que l'enfant d'une mère mesurant 1,50 m et pesant 40 kg.

EASTMAN et JACKSON également (1968), après avoir étudié les observations de 11 000 femmes enceintes, notent que c'est parmi les femmes de faible poids que l'on trouve le plus d'enfants dysmatures.

En 1970, DUMONT et THOULON retiennent, dans leur série, deux cas de maigreur anormale, l'une des femmes ayant en outre une taille inférieure à 1,50 m, l'autre supérieure à 1,50 m.

2) Gain de poids gestationnel :

Pour NORTH (1966), les mères d'enfants pesant moins de 2 500 g prennent moins de poids au cours de leur grossesse que les mères de la série témoin. La différence est significative.

D'après EASTMAN et JACKSON (1968), la prise de poids maternelle est plus faible chez les mères d'enfants hypotrophiques. De plus, ces auteurs constatent que le poids de naissance des enfants augmente nettement avec le gain de poids gestationnel. Mais ceci n'est vrai que pour les prises de poids supérieures à 9 kg environ. Pour les prises de poids maternel inférieures, le poids moyen de naissance est assez stable, ainsi que la fréquence des hypotrophies proprement dites.

PAGE (1969-1970) estime que la petite taille ternelles et la faible prise pondérale pendant la grossesse sont à mettre en corrélation avec l'existence d'un volume cardiaque plus petit.

DUMONT et THOULON (1970), à propos de 124 observations, notent que chez 11 mères (soit 8,8 p. 100) le gain pondéral au cours de la grossesse est inférieur à 6 kg et, parmi elles, deux sont atteintes de toxémies gravidiques.

Ainsi, pour ONNIS et BONIVER (1960), les enfants nés de mères toxémiques ont un poids de naissance inférieur à 2500 g dans 20 p. 100 des cas environ, et cela quel que soit l'âge gestationnel.

D'après RUMBOLZ et coll. (1961), les toxémies s'accompagnent de dysmaturité dans 44,4 p. 100 de cas.

PIGEAUD et DURST (1961) constatent que si l'hypertension est modérée, les enfants nés à terme sont hypotrophiques dans 15 p. 100 des cas seulement, et si l'hypertension est forte dans 22 p. 100 des cas.

Pour KOEHN (1963), l'hypotrophie se rencontre dans 30 p. 100 des cas au cours des toxémies gravidiques. Dans 11 p. 100 des cas, la chute pondérale est importante (poids de naissance inférieur à 25 p. 100).

TREMBLAY et coll. (1965) notent dans leur série, l'existence d'une hypotrophie dans 42,8 p. 100 des cas.

NAEYE (1966), effectuant l'autopsie de 30 enfants nés de mères toxémiques, constate la présence d'une hypotrophie chez 17 de ces enfants, donc dans plus de 50 p. 100 des cas.

2) La fréquence des toxémies chez les mères d'hypotrophiques :

JARVINEN (1957) ayant rassemblé une série de 240 hypotrophies, note l'existence dans 52 cas d'une toxémie gravidique, soit 21,7 p. 100 des cas.

NARBOUTON et ROSSIER (1961) soulignent l'importance étiologique de la toxémie gravidique dont ils constatent l'existence dans 32,7 p. 100 de leurs cas (étude de 309 enfants dysmatures).

En revanche, COLMAN et RIENZO (1962) ne trouvent que 9 toxémies gravidiques dans leur série de 128 enfants enfants hypotrophiques.

VERGER et MALARIVE (1964) étudiant 155 nouveaux-nés de poids inférieur ou égal à 2500 g et d'âge gestationnel supérieur ou égal à 35 semaines soulignent le rôle fondamental joué par les toxémies gravidiques qui représentent 29,6 p.100 des étiologies. Elles représentent 18 p. 100 des cas pour ROSZKOWSKI et coll. (1964), 21 p. 100 des cas pour NORTH (1966) et 31,5 p. 100 des cas pour RUMBOLZ et coll. (1961).

BUTLER (1962, 1965) note une fréquence trois fois plus grande de toxémie gravidique grave avec prééclampsie dans sa série d'hypotrophiques (14,2 p. 100 des cas) contre 5,3 p. 100 dans la série témoin.

ROSSIER et PINAUD (1966) retiennent le rôle des toxémies gravidiques dans 29 p. 100 des cas de dysmaturité tandis que SCOTT et USHER (1966) ne la notent que dans 14,5 p.100 des cas, fréquence correspondant à celle retrouvée dans un groupe témoin. De même, BAZSO (1966) étudiant 289 enfants hypotrophiques à terme, ne constate une toxémie que dans 7,2 p. 100 des cas,

Toujours en 1966, RABAL note l'existence d'une néphropathie chez 28 mères d'enfants hypotrophiques sur un total de 94, soit dans près de 30 p. 100 des cas.

DRILLIEN (1968) retient la fréquence de la toxémie dans 50 p. 100 des cas mais, dans sa série, il ne fait pas la distinction entre prématurité et hypotrophie.

DUMONT et THOULON (1970) à propos de 125 observations notent :

- néphropathie gravidique ou toxémie : 15 cas, soit 12 p. 100
- hypertension gravidique : 16 cas, soit 12,8 p. 100
- oedèmes de la grossesse : 2 cas,
- prise de poids exagérée : 10 cas, soit 8 p. 100
(de 12 à 15 kg : 7 cas - de 16 à 20 kg : 2 cas -
plus de 20 kg : 1 cas).
- néphrite chronique avec toxémie surajoutée : 2 cas.

Les auteurs retiennent donc le rôle de l'hypertension dans 33 cas sur 125, soit 26,4 p. 100.

ROUSSEAU et coll. (1971) recherchant les antécédents maternels de 383 enfants hypotrophiques, soulignent également l'importance du syndrome vasculo-rénal gravidique.

BOURGEOIS (1972) note l'existence d'une néphropathie gravidique dans 16 cas sur 54, soit 25 p. 100 des cas. Elle est retrouvée 11 fois sur 34 dans le groupe des dysmatures prématurés et 5 fois sur 30 dans le groupe des dysmatures à terme.

En 1975, ARIAS montre, en utilisant le bleu Evans, qu'il existe chez les mères toxémiques hypertendues donnant naissance à des hypotrophiques, une diminution du volume sanguin, qui peut être mise en évidence par un abaissement de la clearance à la créatinine.

Quant au mécanisme de production de la malnutrition foetale in utero au cours des toxémies, on sait qu'il est essentiellement d'origine placentaire. Rappelons qu'en 1963, GRUENWALD pose les bases du concept de retard de croissance

intra-utérin : la maladie hypertensive pendant la grossesse et surtout la toxémie entraînent l'apparition de lésions vasculaires placentaires et une réduction du flux sanguin responsable du retard de croissance du fœtus. C'est bien l'explication admise depuis longtemps (PIGEAUD et DUMONT, 1946) et confirmée par tous les auteurs. Ainsi, pour PAGE (1969-1970), les maladies vasculo-rénales gravidiques (hypertension, toxémie) agissent par une diminution de l'apport sanguin au niveau de l'utérus d'où apparition de lésions d'ischémie utéro-placentaire entraînant l'hypotrophie fœtale.

Ce trouble profond de la physiologie placentaire se traduit, comme on le sait, par une modification caractéristique des sécrétions hormonales (oestriol urinaire, oestrogènes plasmatiques, hormone lactogène placentaire) dont on trouvera un rappel dans le mémoire de DUMONT et coll. (1975).

Nos 312 observations de retard de croissance intra-utérin comportent :

- 41 cas de toxémies gravidiques pures
- 3 cas de toxémies gravidiques récidivantes
- 2 cas de diabète compliqué de toxémie
- 17 cas d'hypertension antérieure à la grossesse
- 1 syndrome néphrotique aggravé par la grossesse.

Dans toutes ces observations existe une hypertension plus ou moins marquée.

Au total, l'hypertension artérielle peut être rendue responsable du retard de croissance intra-utérin dans 64 cas sur 312, soit 20,51 p. 100.

CONCLUSION

Les toxémies gravidiques constituent la cause principale du retard de croissance intra-utérin, la dysmaturité provenant de l'ischémie utéro-placentaire coexistant avec l'hypertension. On retrouve une toxémie gravidique ou une hypertension de la grossesse dans 25 à 40 p. 100 des cas d'hypotrophie foetale et cette dernière est présente dans 20 à 45 p.100 des cas des toxémies.

LES CONDITIONS SOCIO-ECONOMIQUES

=====

Au XIXème siècle déjà, plusieurs auteurs tels PINARD, LETOURNEUR, DUBOIS puis plus tard VORON, estimaient que le mode de vie de la mère retentissait sur le poids de l'enfant.

Cependant, en 1954, RAISSIGUIER comparant le poids de naissance des enfants nés à l'hôpital et en clinique privée ne trouve aucune différence notable entre les deux groupes, étant établi que le niveau socio-économique de la clientèle hospitalière est inférieure à celui de la clientèle fréquentant les cliniques privées.

Au contraire, BUTLER (1962) pense que les mères d'hypotrophiques proviennent souvent des classes pauvres et cette opinion est partagée par GRUENWALD (1963). Il estime que des conditions socio-économiques difficiles favorisent la naissance de dysmatures, les conditions coexistant avec la malnutrition maternelle.

DUMONT et GALIN (1964) montrent que, en période de guerre, le pourcentage de gros enfants n'est que de 5 p. 100 alors qu'il atteint 7,78 p. 100 dans une période de paix (1950-1959).

DRILLIEN également (1965) signale que dans les milieux socio-économiques défavorisés, les naissances d'enfants hypotrophiques sont plus nombreuses.

En 1966-1967, ROSSIER analysant 134 cas de dysmaturité retient dans 12 cas le rôle joué par des travaux fatigants et des conditions de vie difficiles.

En revanche, SCOTT et USHER (1966) ne trouvent aucune relation entre retard de croissance intra-utérin et niveau socio-économique.

Cette opinion n'est pas partagée par WIGGLESWORTH (1966-67-68). Cet auteur montre qu'il existe un certain parallélisme entre hypotrophie foetale et milieu socio-économique défavorisé et, à Vienne, HOYER et THALAMMER (1968) retrouvent la même corrélation.

HENDRICKS (1967) comparant la fréquence de l'hypotrophie foetale entre patientes de race blanche et de race noire, de clientèle privée ou publique, ne trouve aucune différence entre les races lorsque le type d'hospitalisation est le même.

En revanche, que la race soit noire ou blanche, la fréquence de l'hypotrophie est beaucoup plus grande en clientèle hospitalière. Ceci prouve pour HENDRICKS l'importance du rôle joué par le niveau socio-économique.

Pour OUNSTED (1968), le niveau socio-économique ne joue pas obligatoirement un rôle dans l'immédiat, mais ultérieurement, il peut conditionner la naissance d'enfants hypotrophiques, les mères étant elles-mêmes dysmatures et ayant gardé une taille inférieure à la normale.

DUMONT et THOULON (1970) ne retiennent pas avec certitude ce facteur. Ils ne le retrouvent que dans 10 cas sur 123.

En revanche, LUGO et CASSADY (1971) soulignent le rôle joué par l'environnement et le niveau socio-économique.

Dans notre étude, le niveau de vie a pu être étudié de manière précise dans 90 observations et nous notons :

- conditions socio-économiques bonnes = 29 sur 90, soit 32,22p.100
- conditions socio-économiques moyennes = 39 sur 90, soit 43,33p.100
- conditions socio-économiques mauvaises = 22 sur 90, soit 24,44p.100

En outre, sur 98 observations, nous relevons 38 cas, soit 38,77 p. 100, où la mère effectue un travail très pénible.

CONCLUSION

L'existence de conditions économiques défavorables, le travail pénible de la mère constituant, sans nul doute, un facteur non négligeable de retard de croissance intra-utérin. C'est vraisemblablement, par l'intermédiaire de la malnutrition maternelle que ces conditions interfèrent sur le développement foetal.

LA MALNUTRITION MATERNELLE

=====

Il est à priori fort probable qu'une insuffisance nutritionnelle maternelle pré ou per-gravidique constitue une cause importante de dysmaturité.

On pense cependant volontiers qu'une malnutrition de la femme enceinte, bien que sévère, peut être supportée pendant un certain temps avant que des modifications fœtales soient observées. Cette question a été parfaitement discutée par PAGE en 1968, lequel analyse les données fournies par les famines de la deuxième guerre mondiale.

Au siège de Leningrad, durant une période de famine de 18 mois, ANTONOV (1947) constate un accroissement du nombre des prématurés (41 p. 100), une augmentation considérable de la mortalité néonatale et une diminution de 500 à 600 g du poids des nouveau-nés.

SMITH (1947) étudiant le retentissement d'une période de dénutrition maternelle sévère en Hollande entre Septembre 1944 et Mai 1945, trouve que les effets sont plus discrets. Il constate uniquement une diminution du poids de naissance des enfants dont les mères sont exposées à la malnutrition pendant la deuxième partie de leur grossesse.

CLEMENTS (1962) note que le régime alimentaire pré-gravidique, ainsi que celui suivi au cours de la grossesse possèdent un rôle important sur le poids de l'enfant à la naissance, une carence alimentaire entraînant une nette diminution du poids de l'enfant. HENDRICKS (1967) estime que l'enfant de la mère présentant une carence alimentaire pèse moins que l'enfant de la mère pieux nourrie.

On a constaté également que le poids des nouveau-nés était diminué lors des restrictions alimentaires en Grèce, pendant la guerre 1939-1945 (KASKARELI, 1949). D'autres auteurs signalent que les états de restriction alimentaire observés pendant la dernière guerre faisaient diminuer le poids moyen des enfants (de 30 à 300 g suivant l'état de la famine) ; il y a également une diminution de la taille. On a noté en outre, qu'il existe une très nette diminution du pourcentage des gros enfants (PIGEAUD et DUMONT, 1950).

DUMONT et GALIN (1964) constatent que le poids moyen des enfants à la naissance est diminué de 317 g pendant les périodes de restrictions alimentaires de la dernière guerre, et que notamment, les enfants pesant moins de 3 000 g représentent un pourcentage de 32 p. 100 pendant la période de guerre alors qu'ils représentent un pourcentage de 24 p. 100 après la guerre. Il semble donc que la sous-alimentation joue un rôle net sur le poids du nouveau-né.

En 1966, BAZSO étudiant les causes de l'hypotrophie foetale à propos de 289 enfants dysmatures à terme, retient le rôle d'une nutrition insuffisante de la mère avant et pendant la grossesse.

WIGGLESWORTH (1967) estime qu'il existe un certain parallélisme entre la malnutrition maternelle chronique, les conditions socio-économiques défavorables et la fréquence de l'hypotrophie foetale.

PAGE (1969-1970) pense qu'il ne faut pas négliger le rôle de la malnutrition maternelle qui peut entraîner l'apparition de lésions placentaires.

C'est également l'opinion de BATTAGLIA (1970). Cet auteur pense que la cause principale du retard de croissance intra-utérin est la malnutrition qui agit par l'intermédiaire d'une insuffisance placentaire.

En 1975, VELASCO et coll. effectuent en Equateur une étude comparative de 18 femmes malnutries et de niveau socio-économique bas et de 11 femmes de niveau élevé. Le poids de naissance et le poids du placenta sont diminués de façon significative dans le groupe des malnutries. De plus, ils montrent que l'activité de la RNase alcaline est accrue dans les placentas des femmes dénutries. Les auteurs suggèrent que l'étude de l'activité de cet enzyme dans le placenta constitue un test de l'équilibre nutritionnel maternel et foetal.

LECHTIG et coll. (1975) constatent qu'une malnutrition maternelle modérée pendant la grossesse conduit à une diminution du poids du placenta sans changer de façon significative sa composition biochimique.

Ils estiment que la réduction du poids du placenta peut être le mécanisme par lequel la dénutrition maternelle est associée à une forte augmentation des cas de dysmaturité.

A l'encontre de ces diverses études que nous venons de discuter, OSOFSKY (1975) ne constate aucune relation significative entre le niveau nutritionnel maternel et le poids de naissance des enfants notamment en ce qui concerne les rations protéiques et lipidiques.

CONCLUSION

PAGE, en 1969, a judicieusement analysé le rôle du facteur nutritionnel dans la génèse de la dysmaturité. Empruntons-lui sa conclusion qui sera la nôtre.

Les effets d'une famine maternelle doivent être différenciés de ceux d'une nutrition mal équilibrée. Dans ce cas-là, l'apport total calorique peut être inadéquat ou même excessif, mais il existe malgré tout une action nocive chez le f etus, par exemple lorsqu'il y a excès d'une oxydation des lipides. Il est probable que la nutrition de mauvaise qualité est plus dangereuse que la famine, car elle entraîne une augmentation de la fréquence de certaines complications telles que les malformations du f etus, les anémies maternelles, l'éclampsie, le décollement placentaire aussi bien que l'accouchement prématuré.

Il apparaît ainsi qu'il existe une loi générale chez les mammifères, laquelle indique que les mères trop nourries ont des résultats du point de vue reproduction supérieurs à ceux des mères présentant une nutrition insuffisante.

En ce qui concerne le f etus humain, on sait que le poids du f etus à la naissance et que la résistance du f etus sont beaucoup améliorés quand le poids total maternel pris au cours de la grossesse est de plus de 13 kg environ (SINGER et coll., 1968). Ainsi, si les obstétriciens s'inquiètent plus de la qualité et du devenir du f etus que de l'obésité de la mère, leur attention doit se porter sur la qualité du régime maternel en évitant de trop réduire l'apport calorique et le gain de poids (PAGE, 1969).

LE PLACENTA

=====

Déjà, en 1953, RUMBOLZ et Mac GOOGAN à propos de 20 cas d'enfants dysmatures, constatent des anomalies portant sur le poids, la taille et l'aspect macroscopique du placenta.

Pour eux, il existe une relation certaine entre anomalies placentaires et enfant hypotrophique. Ils considèrent même trois possibilités d'insuffisance placentaire :

- un placenta dont taille et poids sont diminués mais dont l'aspect macro et microscopique est normal ;
- un placenta dont la surface totale est normale mais présentant de nombreuses zones de nécrose ou d'infarctus ;
- une forme mixte, combinant les deux possibilités.

La résultante de ces anomalies serait une diminution progressive d'oxygène et d'éléments nutritifs maternels pendant la période terminale de la vie intra-utérine.

De même, PICK, en 1954, constate chez trois enfants hypotrophiques des anomalies placentaires : diminution de poids et de taille, lésions microscopiques.

En 1958, GRUENWALD et CONNELL, rejoignant l'opinion de CLIFFORD (1954), estiment que la naissance d'un enfant dysmature est possible en l'absence de toute altération anatomique du placenta. Ils pensent à la possibilité d'une insuffisance fonctionnelle placentaire.

A propos de 240 cas d'enfants hypotrophiques, JARVINEN (1957) constate que les placentas de ces enfants sont plus petits que ceux des prématurés vrais de même poids et que le rapport poids du placenta/poids du fœtus est abaissé. L'examen macroscopique révèle un grand nombre d'anomalies (calcification, infarctus...).

De nombreux travaux sont venus par la suite apporter une confirmation :

- TREMBLAY et coll. (1965) constatent une nette diminution du poids du placenta en cas d'hypotrophie.
- De même, RABAL (1966) à propos de 94 observations, note que le placenta pèse entre 300 et 600 g.
- Pour AHERNE et DUNNILL (1966), les placentas d'enfants hypotrophiques sont de poids plus faible que ceux des placentas toxémiques, le déficit pondéral atteignant essentiellement le parenchyme placentaire.
- SCOTT et USHER (1966) estiment également que le poids du placenta est plus faible en cas de retard de croissance intra-utérin, mais contrairement à JARVINEN (1957), et à TREMBLAY et coll. (1965), ils constatent que le rapport fœto-placentaire est conservé. C'est aussi l'avis de VAN DEN BERG, et YERUSHALMY (1966).

WARKANY et coll. (1961), à propos de 27 cas d'hypotrophie étudient le rôle des anomalies placentaires responsables d'une malnutrition du fœtus. Leur conclusion est dubitative.

A propos de 289 observations d'enfants hypotrophiques à terme, BASZO (1966) souligne l'importance des anomalies placentaires. Elles peuvent être macroscopiques. Dans 46,7 p. 100 des cas, le poids du placenta est inférieur à celui d'un placenta de prématuré vrai de même poids de naissance et d'un nouveau-né à terme de poids normal. Dans

19,7 p. 100 des cas existent des zones infarciées intéressant plus du quart de la surface totale et dans 5,8 p. 100 des cas, des anomalies du cordon.

Les anomalies placentaires peuvent être également microscopiques : retard de maturation placentaire, micro-infarctus multiples, villosités avasculaires.

En 1967, WINICK recherche l'existence possible d'anomalies placentaires biochimiques en comparant poids total, taux de protéines, contenu en DNA et RNA de placentas d'enfants trop petits pour l'âge gestationnel et de placentas d'enfants normaux. Les placentas d'enfants malnutris contiennent une quantité diminuée de DNA (une réduction du nombre de cellules), un contenu protéique diminué proportionnellement au poids et au DNA (le rapport protéine/DNA est normal). L'augmentation du rapport RNA/DNA pourrait être un stigmate d'insuffisance placentaire.

En revanche, THOMSON et coll. (1969) estiment que le poids du placenta est un très mauvais indice de sa valeur fonctionnelle et que l'insuffisance placentaire relevant uniquement d'un placenta de trop petite taille est probablement rare.

PAGE (1969-1970) a montré qu'il existe un rapport entre le poids foetal, la surface villositaire totale, et la vascularisation utéro-placentaire. Pour lui, le dénominateur commun de la malnutrition foetale est une limitation de la surface placentaire d'échange et une diminution du flux sanguin maternel par unité de surface d'échange.

De même, pour BATTAGLIA (1970), la cause principale du retard de croissance intra-utérin est la malnutrition qui agit par l'intermédiaire d'une insuffisance placentaire qu'il est bien difficile pour lui de caractériser (en dehors de lésions anatomiques précises) et d'évaluer.

DUMONT, THOULON et GABRIEL (1970) aboutissent aux conclusions suivantes.

Les anomalies placentaires peuvent être retenues dans 10 cas sur 100 dans la pathogénie de l'hypotrophie foetale. Les principales lésions anatomo-pathologiques rencontrées sont l'infarctus chronique et la maturation excessive (ou "sénescence exagérée") du placenta.

- L'infarctus chronique (21 cas) correspond dans plus de la moitié des cas à un syndrome vasculo-rénal de type toxémique.
- La maturation excessive (19 cas) correspond le plus souvent à des accouchements normaux à terme (9 cas) ou avant terme (7 cas) et exceptionnellement à des grossesses pathologiques.

Les lésions vasculaires de la caduque (13 sur 49 observations) sont dans près de la moitié des cas (6) en relation avec une toxémie gravidique mais, malgré cette étiologie, correspondent plus souvent à une maturation excessive (6 cas) qu'à des lésions de type infarctoïdes (2 cas) ou à des placentas normaux (4 cas). C'est dans de tels cas que cette lésion semble revêtir une certaine importance pathogénique dans le mécanisme de l'hypotrophie. MURTHY et coll. (1976) notent un plus grand nombre de lésions hémorragiques dans les placentas d'enfants dysmatures, en relation avec une malnutrition maternelle. Mais il n'existe aucune modification dans le nombre des infarctus, des calcifications ou des zones dégénératives.

Examinons plus en détail certains travaux concernant la pathologie placentaire et le retard de croissance intra-utérin.

Ainsi, les recherches de YOUNOSZAI et HAWORTH (1969) nous paraissent particulièrement instructives. Leurs conclusions sont les suivantes :

Le poids du placenta, la surface de la caduque et le diamètre du cordon ombilical sont plus petits de manière significative dans les cas d'enfants hypotrophiques (comparés à des enfants à terme et nés avant terme).

Le rapport poids de l'enfant sur le poids du placenta chez les enfants hypotrophiques est cependant normal pour l'âge gestationnel.

Le poids de naissance de l'enfant est en relation avec la surface de la caduque dans tous les cas et avec le poids du placenta seulement dans les cas d'enfants nés à terme ou avant terme.

Le poids du placenta varie directement avec la surface de la caduque chez tous les enfants. Il n'y a pas d'augmentation de manière significative de la surface du placenta après la 28ème semaine de gestation et il n'y a pas d'augmentation du poids du placenta après la 36ème semaine. Ceci suggère que la surface de la caduque placentaire peut représenter un facteur important dans le poids du nouveau-né.

YOUNOSZAI et HAWORTH (1969) montrent, en outre, que la surface placentaire de la caduque est en proportion inverse de l'épaisseur du placenta et que dans l'hypotrophie foetale, l'épaisseur du placenta est inversement proportionnelle avec le poids de naissance, c'est-à-dire plus le placenta est épais, plus faible est le poids de l'enfant. On peut alors penser que des placentas minces associés à une large surface d'attachement à l'utérus possèdent une circulation utéro-placentaire de meilleure qualité, se distribuant à cette grande surface déciduale. Au contraire, les placentas de retard de croissance intra-utérin qui possèdent des surfaces déciduales et une insertion placentaire petites et qui sont plus épais, possèdent un système circulatoire insuffisant qui aboutit à une nutrition insuffisante du fœtus.

La surface d'échange placentaire peut être étudiée par les méthodes histométriques (VOKAER et VAN DEN EYNDE, 1958 , MARTIN, 1958) ou curvimétriques (WILKIN et BURSSTEIN, 1958). Ainsi, WONG et LATOUR (1966) examinent 60 placentas, 30 provenant d'enfants nouveau-nés normaux et 30 (parmi lesquels six prématurés) provenant d'enfants hypotrophiques. Le poids moyen des placentas est de 463 g chez les enfants normaux et de 339 g chez des enfants hypotrophiques. Le rapport des poids foeto-placentaires est de 7,33 chez les enfants normaux et de 6,68 dans le groupe des enfants hypotrophiques.

Ces auteurs pratiquent une mesure histométrique des différentes parties du placenta, c'est-à-dire la région villositaire, les diamètres des villosités placentaires et la quantité totale du trophoblaste syncytial. Les résultats sont les suivants :

- 1° La moyenne de la surface villositaire totale est de 57,7 p. 100 du volume total dans le groupe des enfants normaux, mais il n'est que de 53,6 p. 100 chez les enfants hypotrophiques.
- 2° Leur diamètre moyen villositaire est de 33,3 microns dans le groupe normal et de 38,2 p. 100 microns dans le groupe des enfants hypotrophiques.
- 3° Le volume total du syncytium est de 15,3 p. 100 chez les enfants normaux et de 17,5 p. 100 chez les enfants hypotrophiques.

Parmi ces trois appréciations, il n'y a que la surface villositaire qui montre une différence significative entre les enfants hypotrophiques et les enfants normaux.

Cependant, les auteurs estiment qu'en pratique, il est impossible de différencier les placentas des deux groupes d'enfants, au moyen de l'histométrie, telle qu'elle a été pratiquée dans cette étude.

Il convient d'envisager les relations entre le chorio-angiome placentaire et l'hypotrophie foetale. Cette relation paraît bien établie. Elle s'explique probablement par l'anastomose artério-veineuse provoquée par l'angiome placentaire (GRUENWALD, 1963 ; WILKIN, 1965). Dans certains cas, l'enfant décède lors de l'accouchement et pour SHANKLIN et SOTELO-AVILA (1966), la mort provient de la fermeture brutale de la fistule lors de l'accouchement.

PHILIPPE et coll. (1969), sur 76 cas de chorio-angiome qu'ils rapportent, notent trois cas d'hypotrophie foetale. Cependant, BATTAGLIA et WOOLEVER (1968) et WENTWORTH (1965) estiment que le poids des enfants est dans l'ensemble normal pour l'âge de la gestation et qu'il s'agit, le plus souvent, plus de prématuration que d'hypotrophie vraie.

HOUCKE et coll. (1969), à propos de deux observations de chorio-angiomes placentaires, notent, dans un cas, l'existence d'un enfant nettement hypotrophique, décédant quelques jours après la naissance.

WILKIN (1965), sur 7 placentas d'enfants dysmatures, trouve 2 infarctus vrais multiples et 2 chorio-angiomes multiples (soit localisés, soit diffus).

DUMONT et THOULON (1970) n'observent aucun cas de chorio-angiome placentaire dans leur série. Dans notre étude, nous possédons une observation de chorio-angiome placentaire. L'enfant est un grand dysmature pesant 1700 g à la 37ème semaine. Mais il existe un syndrome toxémique associé. L'histologie (Dr VITREY) montre un aspect angiomateux des villosités placentaires et des espaces inter-villeux, ce qui évoque le chorio-angiome diffus.

Dans notre série, les poids des placentas s'échelonnent entre 280 et 700 g, le poids moyen étant de 428 g. Le poids moyen des enfants étant de 2 273 g, nous avons calculé l'index placentaire de KLOOSTERMAN représentant le rapport du poids du placenta à celui de l'enfant. Il est de 0,188.

Parmi les anomalies placentaires rencontrées, nous notons un grand nombre de placentas latéraux (insertion à moins de 10 cm du bord) atteignant le chiffre de 120 sur 312, soit 38,46 p. 100 - ce qui correspond au pourcentage de DUMONT et THOULON (1970). Le placenta praevia à manifestation hémorragique existe dans 21 cas sur 312, soit 6,73 p. 100. Les infarctus sont rencontrés dans les placentas toxémiques.

L'examen histologique du placenta et de la caduque pratiqué dans 40 cas donne les résultats suivants :

- Infarctus vrais = 18 cas
 - Hypoxie villositaire ou maturation excessive (tassement villositaire, prolifération du syncytium) = 6 cas
 - Nécrose ischémique villositaire = 5 cas
 - Congestion vasculaire = 3 cas
 - Fibrohyalinose de la caduque = 8 cas.
-
- Les infarctus correspondent à 8 toxémies, 2 tabagismes et 8 grossesses apparemment normales.
 - L'hypoxie villositaire correspond à 2 toxémies sur 6 cas.

- La nécrose ischémique villositaire, sur 5 cas, est rencontrée 3 fois au cours du tabagisme.
- La congestion vasculaire, sur 3 cas, est rencontrée au cours d'une toxémie et au cours d'une maladie de HANSEN.
- La fibro-hyalinose de la caduque (8 cas) est en relation dans 5 cas avec une toxémie hypertensive.

Il apparaît ainsi que les lésions histologiques du placenta et de la caduque sont rencontrées avant tout au cours des toxémies et du tabagisme.

CONCLUSION

Avec DUMONT et THOULON (1970), on peut conclure que l'étude macroscopique des placentas d'enfants présentant un retard de croissance intra-utérin ne fait donc que confirmer le rôle de premier plan joué par le tissu placentaire dans la croissance du fœtus in utero. L'insuffisance placentaire peut être ainsi, soit qualitative, soit quantitative, soit les deux associés. Le cas le plus grave est représenté par le placenta de faible poids possédant des infarctissements et dont le tissu normal (c'est-à-dire en dehors des zones infarctées) présente une insuffisance fonctionnelle. Tout est alors réuni pour que le fœtus subisse un retard de croissance intra-utérin ou meure in utero.

CONSIDERATIONS SUR LA MALNUTRITION MATERNELLE, LES CONDITIONS =====

SOCIO-ECONOMIQUES ET LE ROLE DU PLACENTA (EN DEHORS =====

DES TOXEMIES). =====

Conditions socio-économiques et malnutrition maternelle constituent deux facteurs étroitement liés et il est inutile d'approfondir cette question. Le problème en réalité se pose de savoir si le placenta souffre au cours d'une insuffisance nutritionnelle et si ce facteur est le principal dans l'apparition de l'hypotrophie foetale. Certains auteurs franchissent allègrement le pas et utilisent les dénominations d'insuffisance placentaire, de dysfonction placentaire, de sénescence placentaire en assurant que comme pour le Tiers-Etat, on ne fait pas au placenta sa part.

Cette part est évidente dans les syndromes toxémiques et il n'est pas question de discuter ce point parfaitement élucidé. Mais qu'en est-il dans les cas de dysmaturité "idiopathique"?

Nous rapportons ici les conclusions de PAGE (1969) et de DUMONT et coll. (1971).

L'histologie placentaire, optique et électronique, cherche à rattacher l'hypotrophie foetale à l'existence de lésions microscopiques d'origine vasculaire. Dans d'autres cas, des infarctus macroscopiques peuvent naturellement donner l'explication du retard de croissance intra-utérin mais, le plus souvent, ces lésions sont impossibles à mettre en évidence ou ne sont pas spécifiques.

POTTER (1961) montre qu'il est impossible de mettre en corrélation une lésion soit macroscopique, soit microscopique du placenta avec un aspect pathologique de l'enfant. Le syndrome de dysfonction placentaire, d'après POTTER (1961), est un syndrome entièrement clinique et on ne peut pas lui rattacher un syndrome anatomo-pathologique. Plus récemment, BENIRSHKE (1962) montre la difficulté qu'il y a à établir la moindre corrélation entre la dysfonction placentaire et avec les aspects pathologiques macroscopiques ou microscopiques.

L'étude de la croissance du fœtus in utero n'est pas facile. Certains faits semblent cependant bien acquis. Ainsi, on sait depuis longtemps (les recherches récentes de GRUENWALD, 1966, et d'autres le confirment) que la croissance intra-utérine n'est pas uniforme pendant toute la grossesse, mais qu'il existe un ralentissement qu'on peut appeler physiologique - à partir de la 37ème semaine ou même de la 35ème semaine (LUBCHENCO et coll. 1968). Dans le cas d'insuffisance placentaire, un retard de la croissance, cette fois pathologique, se manifeste en général à partir de la 28ème semaine.

A noter que chez les jumeaux, il existe un net retard de la croissance des fœtus, à partir de la 34ème semaine, et ce fait est particulièrement net lorsqu'il s'agit de grossesses gémellaires monozygotes.

McKEOWN et RECORD (1953) estiment que la prise de poids du fœtus est maximale par semaine à partir de la trentième jusqu'à la trente-sixième semaine. Puis le taux de croissance diminue légèrement dans les dernières semaines de la grossesse. Enfin, après la naissance, l'enfant présente un taux de croissance identique à celui de la 30 à 36ème semaine pendant les trois premiers mois ; ceci indique que la croissance foetale en fin de grossesse est limitée par l'impossibilité qu'a l'organisme maternel de posséder et de transmettre au fœtus les besoins en nutrition nécessaires. Il ne semble donc pas s'agir d'une déficience du potentiel de croissance du fœtus lui-même.

Quant à l'influence du sexe du fœtus, notons qu'à partir de la 33ème semaine de la gestation, on constate que le poids des garçons est de 150 g plus élevé que le poids des filles. Ceci permet de penser que la croissance plus rapide des garçons est peut-être due à la différence dans la sécrétion des hormones sexuelles, la testostérone représentant probablement le facteur de croissance en cause. Ce facteur n'est certainement pas le seul ; on sait que la croissance des garçons après la naissance est plus rapide et plus importante que la croissance des filles, puisqu'à l'âge de un an, les garçons sont en moyenne plus gros que les filles de 500 g. Cette croissance plus rapide des garçons n'implique pas cependant qu'ils soient en meilleure santé puisque le taux de mortalité des garçons après la naissance est plus élevé que celui des filles (THOMSON et coll., 1968).

Un fait particulièrement intéressant à retenir est que le système nerveux central du fœtus semble à l'abri (pour un temps, tout au moins) d'une malnutrition materno-fœtale. Ainsi, on a montré que chez le fœtus humain (JACKSON, 1925) et chez l'animal (McCANCE, 1962), le système nerveux est protégé in utero, pour un temps tout au moins, contre la carence nutritionnelle, aux dépens du poids total et du développement du squelette. Mais si la carence est précoce et prolongée, la croissance céphalique est retardée, un retard d'ossification apparaît et on note en outre un retard à la formation du tissu mammaire (SILVER et CUNNINGHAM, 1959).

L'importance du facteur environnement utérin est naturellement un point sur lequel l'attention doit être attirée. Par exemple, GRUENWALD (1968), compare les taux de croissance intra-utérine des différentes races et montre qu'il existe des différences raciales très marquées en ce qui concerne le poids de naissance. Les modifications sont dues essentiellement aux variations apparaissant au cours du dernier trimestre

dans les courbes de croissance. Le groupe racial qui présente les conditions socio-économiques les meilleures est représenté par la Suède et, dans ce pays, la courbe de croissance foetale est très nettement augmentée au cours du dernier trimestre.

Par ailleurs, WIGGLESWORTH (1966) montre que le poids de naissance est déterminé essentiellement par les facteurs en relation avec l'environnement utérin plutôt que par la constitution génétique du fœtus.

Nous empruntons à PAGE (1969) les idées générales suivantes qui nous paraissent à retenir. Elles sont émises par un auteur connaissant parfaitement la question de la nutrition foetale. D'après lui, l'hypotrophie peut provenir des causes suivantes : malformations foetales, anomalies raciales, anomalies génétiques, grossesses multiples, apport sanguin diminué au niveau du placenta, facteurs maternels plus ou moins connus, carence nutritionnelle intra-utérine vraie, sous-alimentation maternelle (rôle minime).

Lorsqu'un enfant est hypotrophique, les autres le sont en général, ou sont au moins de faible poids et aucun n'est très gros (OUNSTED et OUNSTED, 1966), le contraire étant vrai. Les frères et soeurs d'un "vrai" prématuré sont, au contraire, de poids normal.

Les mères sont en général de faible poids à la naissance, ce qui implique l'idée d'un facteur génétique altérant un hypothétique "facteur de régulation" maternel (PAGE, 1969). Il est tentant, quand ce facteur n'est pas provoqué par une altération du métabolisme hydrocarboné, d'accuser les modifications de la circulation utéro-placentaire : vaisseaux utérins, volume cardiaque de la mère, débit cardiaque, dimension de l'aorte etc.. mais ceci est hypothétique (PAGE, 1969).

La carence nutritionnelle intra-utérine vraie est probablement la cause la plus fréquente de l'hypotrophie du fœtus : l'aspect des organes d'enfants hypotrophiques est semblable à ceux des enfants décédés de malnutrition dans les jours suivant l'accouchement. Il paraît donc logique d'admettre que le transfert des éléments nutritifs de la mère au fœtus est réduit.

De toutes manières, la cause essentielle de l'hypotrophie est probablement une limitation de la surface des échanges foeto-placentaires et une diminution (associée ou non) de l'apport sanguin au niveau de la barrière placentaire. La carence nutritionnelle de la mère n'est qu'un facteur surajouté. Il ne prend le pas et ne devient le facteur principal que lorsqu'il entraîne l'apparition de lésions du placenta.

L'HYPOTROPHIE FOETALE A REPETITION =====

LA QUESTION DU FACTEUR GENETIQUE MATERNEL =====

Il n'est pas question ici d'envisager les nanismes et les malformations foetales sous la dépendance d'un facteur génétique.

Le problème qui se pose est de savoir s'il existe un facteur génétique, un facteur de régulation conditionnant le devenir du foetus ce qui, évidemment, éluciderait le problème des hypotrophies foetales à répétition. Notons d'emblée que l'hypotrophie foetale à répétition de l'hypertension artérielle chronique est parfaitement expliquée par la maladie maternelle, comme l'est la macrosomie foetale chez les diabétiques enceintes.

WARKANY et coll. (1961) notent la fréquence dans la même famille et à plusieurs générations de la naissance de dysmatures à répétition.

OUNSTED et OUNSTED (1966) attachent la plus grande importance aux facteurs maternels agissant sur la croissance intra-utérine du foetus humain. Leurs arguments invoquent les travaux de MORTON, en 1955, lequel met en évidence la corrélation étroite existant entre le poids des petits nés de la même mère (demi-frères et demi-soeurs) et, au contraire, la différence notable des poids des petits nés du même père (demi-frères et demi-soeurs).

ROBSON (1955) fait la même constatation chez les cousins maternels s'opposant aux cousins paternels. Force est de conclure à la primauté d'un facteur maternel de régulation de la croissance intra-utérine, au moins pour les espèces considérées.

En 1966, NORTH constate que 19 p. 100 des mères du groupe hypotrophique moyen ont un faible poids de naissance et 13 p. 100 de leurs grossesses antérieures se sont terminées par la naissance d'enfants de moins de 2500 g (contre 6 p. 100 pour le groupe témoin).

SCOTT et USHER (1966) constatent également l'existence d'enfants de faible poids de naissance antérieurs ainsi que plusieurs enfants malnutris in utero dans certaines fratries. Le faible poids de naissance de la mère est également noté. La notion d'un facteur familial, voire génétique, est ainsi mise en évidence.

PAGE (1969) attire l'attention sur le fait que les mères d'enfants hypotrophiques sont, en général, de faible poids à la naissance, ce qui implique l'idée d'un facteur génétique altérant un hypothétique "facteur de régulation" maternel.

LUGO et CASSADY (1971) insistent sur la fréquence de naissance antérieure d'hypotrophique et sur le risque de récurrence. ROUSSEAU et coll. (1971) soulignent de même le risque de récurrence : les grossesses ultérieures ont tendance à reproduire le même type d'enfant. C'est aussi l'avis de KALTREIDER et JOHNSON (1976).

Pour WIGGLESWORTH (1966, 1967, 1968), au contraire, le poids de l'enfant à la naissance est d'abord déterminé par des facteurs d'environnement intra-utérin plutôt que par la constitution génétique propre du fœtus.

DUMONT et THOULON (1970) notent chez 46 mères dont le poids de naissance a pu être précisé, 12 pesant moins de 2500 g. Mais dans seulement 4 cas parmi les 12 mères, le faible poids de naissance peut constituer un éventuel facteur. Dans les autres 8 cas, il s'agit d'hypertension ou de primipares âgées.

DUMONT et THOULON (1970) discutant 6 observations d'hypotrophies foetales à répétition (4,8 p. 100 des cas de leur étude) insistent sur le fait que 5 d'entre elles concernent des syndromes toxémiques peut être en relation avec une anomalie utérine d'origine génétique. En outre, ils notent la variabilité du degré de l'hypotrophie d'une grossesse à l'autre.

BOURGEOIS (1972) note 10 fois sur 64 l'existence d'au moins un enfant antérieur de faible poids de naissance.

Notre statistique comporte 16 observations d'hypotrophie foetale à répétition (au moins trois enfants hypotrophiques) survenue en dehors de tout syndrome toxémique. La fréquence est de 16 sur 312 cas, soit 5,12 p. 100. Elle est donc faible mais il faut noter qu'il s'agit d'hypotrophie à répétition indiscutable puisque nous avons retenu le nombre de trois enfants successivement atteints de dysmaturité, ce qui exclut le hasard et l'erreur et doit faire considérer comme responsable un facteur particulier conditionnant le retard de croissance intra-utérin. Ce facteur est-il génétique, Rien ne permet de l'affirmer.

CONCLUSION

Comme on pouvait à priori le supposer, il semble bien exister un véritable facteur (peut être génétique) conditionnant le retard de croissance intra-utérin dans des cas relativement rares mais paraissant peu discutables.

LES ANTECEDENTS D'AVORTEMENT SPONTANE OU PROVOQUE =====

Cette question est d'importance, les avortements antérieurs pouvant induire une endométrite chronique modifiant les conditions de la nidation de l'oeuf et par là son développement futur. En outre, certains auteurs ont cherché à savoir si les avortements, constituant sans nul doute (bien moins, certes, qu'une grossesse arrivant à terme) une cause de développement myométrial, ne pouvaient pas éventuellement représenter un facteur favorable dans l'avenir à un développement foetal amélioré par cette hypertrophie utérine antécédente.

Si, en 1959, LINDAHL ne trouve aucune association entre l'avortement provoqué et la naissance ultérieure d'enfants hypotrophiques, il faut souligner que ces avortements avaient en général été effectués par hystérotomie vaginale ou abdominale, procédés rarement employés aujourd'hui.

BARSY et SARKANY constatent en 1963 que les femmes Hongroises présentant dans leurs antécédents un avortement provoqué donnent naissance plus souvent à des enfants hypotrophiques. Cette étude a été reprise en 1964 par MILTENYI, puis en 1972 par l'office hongrois de statistique pour aboutir à la même conclusion.

Dans une étude similaire, au Japon, FURUSAWA et KOWA (1966) retrouvent cette corrélation entre enfants de faible poids de naissance et antécédents d'avortement provoqué mais d'une façon beaucoup moins prononcée.

Toujours en 1966, NORTH constate que les antécédents d'avortement sont plus fréquents chez les mères d'hypotrophiques moyens et de prématurés vrais (11 p. 100) que chez les témoins à terme (2 p. 100) et les enfants sévèrement malnutris (6 p. 100).

En revanche, SCOTT et USHER (1966) ne trouvent aucune relation entre l'existence de fausses couches antécédentes et la naissance d'enfants dysmatures.

ROUSSEAU et coll. (1971) recherchant les antécédents maternels de 383 enfants hypotrophiques, estiment que les avortements antérieurs jouent un rôle favorisant.

Ce n'est pas l'opinion de BOURGEOIS qui, dans sa thèse (1972), note que des antécédents de fausses couches n'entraînent aucune différence significative entre les groupes.

De même, HOGUE (1975), ne constate aucune différence significative entre les femmes primigestes qui ont avorté et celles qui ont accouché. Le nombre d'enfants hypotrophiques ultérieurs est le même dans les deux cas.

Pour KALTREIDER et JOHNSON (1976), la relation entre avortements spontanés antérieurs et la naissance future de dysmatures (chez les nullipares) est positive.

Dans nos observations, le nombre de femmes ayant présenté au moins deux avortements antérieurs est de 26 sur 312 (soit 8,33 p. 100), ce qui est peu. Retenons que le nombre de menaces d'avortements au cours de la grossesse s'étant terminées par la naissance de dysmatures est à peu près identique, soit 28 (8,97 p. 100).

CONCLUSION

Il semble (sans que l'on puisse être affirmatif) que les avortements (spontanés ou provoqués) prédisposent à la naissance ultérieure d'enfants dysmatures, probablement par l'intermédiaire d'anomalies endométriales modifiant les conditions de nidation, de développement et de nutrition de l'oeuf.

LES AFFECTIONS ET MALFORMATIONS UTERINES

=====

Ce facteur étiologique échappe souvent à l'investigation clinique car la révision utérine permettant de connaître l'existence d'un utérus cloisonné par exemple, n'est pas toujours pratiquée. L'hystérogographie elle-même est assez peu fréquemment réalisée. Aussi, les résultats rapportés sont en général fragmentaires.

NARBOUTON et coll. (1961), COLMAN et RIENZO (1962) par exemple, font une place réduite aux malformations utérines dans la genèse de la dysmaturité. ROSSIER et PINAUD (1966, 1967) évaluent à 14 p. 100 la fréquence des affections utéro-placentaires (malformations, placenta praevia, hydramnios, oligoamnios).

En 1968, DUMONT rapporte deux observations d'hypotrophie foetale associée à une très importante dextro-torsion utérine.

Sur 43 cas d'hypotrophie foetale où une révision utérine a été effectuée après l'accouchement, DUMONT et THOULON (1970) constatent l'absence de malformations utérines dans 35 cas. Dans les 8 observations restantes, l'hystérogographie est positive, soit un pourcentage atteignant 18,6 p. 100. Ce taux est certainement significatif puisque sur 300 observations prises au hasard, les auteurs n'ont retrouvé aucun cas de malformation utérine.

Dans notre étude, nous notons parmi les anomalies utérines : un myome intra-cavitaire, une synéchie utérine, un cancer du col in situ traité deux ans auparavant par radiothérapie et trois utérus bicornes, trois béances cervico-isthmiques avec cerclage.

CONCLUSION

Il semble que les affections et malformations utérines, alors qu'on pourrait s'attendre à trouver là une cause importante de malnutrition foetale, constituent en réalité un facteur négligeable. Encore faudrait-il diagnostiquer l'anomalie éventuellement responsable, ce qui est souvent difficile en pratique.

MALADIES MATERNELLES CHRONIQUES ANTERIEURES A LA GROSSESSE =====

(EN DEHORS DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE)
=====

Si certains auteurs, comme SCOTT et USHER (1966) ne constatent aucune corrélation entre hypotrophie foetale et maladies maternelles chroniques, la plupart d'entre eux note le rôle favorisant qu'elles peuvent jouer dans la naissance d'enfants dysmatures.

En 1961, WARKANY et coll. étudient les facteurs étiologiques de 27 retards de croissance intra-utérins. Ils trouvent un cas de cardiopathie cyanogène et envisagent le rôle que peut jouer une hypoxie maternelle.

DUMONT et ETIENNE-MARTIN (1962) rapportent l'observation d'une femme enceinte présentant une tétanie parathyroïdienne. L'enfant né à terme pèse 2 440 g ; sa calcémie est à 76 mg par litre. Plusieurs auteurs, tels NAHMACHER (1930) et ROMANIELLO (1933) pensent d'ailleurs que l'apport calcique chez la femme enceinte augmente le poids des nouveau-nés. Cette opinion n'est cependant pas partagée par tous les auteurs (DIECKMANN et coll. 1944, OBERMER, 1948).

ROSSIER dans la thèse de M.F. PINAUD (1966), étudie les étiologies de 134 cas d'hypotrophie foetale. Il constate que dans 10 observations, les mères souffrent de maladies chroniques et que dans 5 observations elles ont présenté une maladie aiguë au cours de leur grossesse.

En 1966 également, RABAL analyse 94 cas de retard de croissance intra-utérin. Il montre que dans 55 p. 100 des cas, les mères ont présenté une grossesse pathologique.

Il note :

- 28 néphropathies gravidiques,
- 5 femmes ont présenté au début de leur grossesse des métrorragies allant jusqu'à la menace d'avortement ;
- 3 affections médicales en poussée évolutive :
 - .une néphrite chronique,
 - .une tuberculose pulmonaire,
 - .une sarcoïdose pulmonaire ;
- 1 intervention chirurgicale au 4ème mois pour occlusion intestinale, traitée par iléostomie ;
- 2 cardiopathies congénitales ;
- 1 purpura thrombocytopénique ;
- 3 asthmes ;
- 1 dépression nerveuse ;
- 1 rubéole au début de la grossesse ;
- 3 épisodes infectieux uro-génitaux.

BRET et CHEYNIER (1966) constatent que la naissance d'enfants hypotrophiques est favorisée non seulement par l'hypertension artérielle mais également par l'hypotension artérielle maternelle.

BRUCE et ROLF (1966) constatent un cas d'hypotrophie foetale chez une mère présentant un lupus érythémateux disséminé. Cette association a été discutée également par DUMONT et VAGNON (1967).

DUMONT et COSENTINO (1967) rapportent une observation de retard de croissance intra-utérin chez un enfant dont la mère est atteinte de porphyrie aiguë intermittente. DUMONT et BERNARD (1966) discutent le rôle de la spasmophilie.

LANDESMAN et SHERR (1956), DUMONT et LAMBERT (1967) signalent la maladie rénale polykystique de la mère comme facteur étiologique du retard de croissance intra-utérin.

STUDD et BLAINEY (1969) étudiant 19 observations de néphrose lipoïdique, constatent que de nombreux enfants sont de faible poids (5 en-dessous de 2 000 g). Ces enfants sont plus des hypotrophiques que des prématurés.

A propos de 125 observations d'hypotrophie foetale, DUMONT et THOULON (1970) notent certes que la maladie maternelle chronique la plus souvent rencontrée est l'hypertension artérielle (6,4 p. 100 des cas). Ils retiennent dans 1 cas une agénésie rénale, et dans un autre cas une néphrite subaiguë. Les autres affections maternelles rencontrées sont :

- 3 cas de tuberculose pulmonaire ancienne,
- 2 cas d'anémie chronique,
- 1 cas d'asthme,
- 1 cas de maladie de Raynaud,
- 1 cas de lambliaose intestinale,
- 1 cas de polyglobulie,
- 2 cas d'adénome thyroïdien toxique opéré,
- 1 cas de goitre simple,
- 1 cas de spasmophilie.

L'anémie hypochrome s'accompagne plus fréquemment de la naissance de dysmatures (KALTREIDER et JOHNSON, 1976).

Dans nos 312 observations, nous notons les affections suivantes :

- 17 affections rénales, soit 11 pyelonéphrites chroniques, 1 hydronéphrose, 4 néphrectomies antérieures pour lithiase, 1 néphrose lipoïdique.
- 8 affections pulmonaires, soit 4 tuberculoses pulmonaires, dont 1'une aggravée (miliaire) au troisième mois, 4 asthmes chroniques.

- 4 cardiopathies : 2 rétrécissements mitraux, 1 cardiopathie mitro-aortique, une maladie de STOKES-ADAMS.
- 11 diabètes insulino-dépendants.
- 12 affections neurologiques : 2 comitialités, 5 dépressions nerveuses, 3 tétanies, 1 myasthénie, 1 anorexie mentale.
- 3 hépatites virales dans les 3 ans précédant la naissance de l'hypotrophique.
- 2 eczémas chroniques
- 1 hyperthyroïdie
- 1 obésité
- 1 maladie de Hansen
- 1 zona intercostal au début de la grossesse
- 1 anémie normochrome.

Comme on le voit, les affections rénales (non hypertensives) sont nettement prédominantes. Elles se surajoutent aux syndromes néphrologiques accompagnés d'hypertension artérielle et représentent avec eux la cause la plus importante du retard de croissance intra-utérin.

CONCLUSION

De nombreuses maladies maternelles (en dehors de l'hypertension artérielle) peuvent entraîner une malnutrition foetale, ce fait n'est pas contestable. Ce sont celles qui interfèrent dangereusement avec l'état nutritionnel maternel ou avec son état cardio-vasculaire. Il est donc particulièrement important, au cours de ces états pathologiques, de surveiller régulièrement le développement et la vitalité du fœtus.

RUBEOLE

=====

L'atteinte rubéolique maternelle au cours des premières semaines est souvent tératogène. Cette atteinte, tout au long de la grossesse, retentit-elle sur le développement foetal ?

En 1966, SEIGEL et FUERST étudiant une population de femmes enceintes atteintes de rubéole, d'hépatite épidémique et de rougeole, notent une plus grande fréquence de l'accouchement prématuré chez ces femmes. Mais si les enfants de poids inférieur à 2500 g sont nettement en relation avec un accouchement antérieur à la 36ème semaine lorsque la mère a eu la rougeole ou une hépatite, pour la rubéole également, on trouve des enfants de faible poids nés après la 36ème semaine lorsque l'atteinte virale a eu lieu en début de grossesse.

En 1966, BOREAU et LARROCHE observent un cas d'hypotrophie foetale (enfant de 1410 g, taille de 41 cm) chez une mère atteinte par la rubéole dans les premières semaines de sa grossesse.

En 1968, WIGGLESWORTH précise que les enfants hypotrophiques présentant une rubéole congénitale ont une circonférence céphalique réduite. Leur nombre de cellules au niveau des divers organes est réduit (NAEYE, 1968). Le développement cérébral ultérieur est compromis.

Dans une étude de 92 enfants atteints de rubéole congénitale, DESMOND cité par LUBCHENCO (1968) note que le poids moyen de ces enfants est en dessous du 10ème percentile, la taille moyenne entre le 25ème et le 50ème percentile et la circonférence céphalique moyenne entre le 10ème et le 25ème percentile.

PINEDA et coll. (1968) étudiant 31 enfants nés de mères ayant été atteintes par la rubéole au cours d'une épidémie aux Etats-Unis en 1964-1965, et présentant des signes cliniques en faveur d'une rubéole congénitale constatent que si 12 de ces 31 enfants pèsent plus de 2500 g à terme, 19 pèsent au-dessous de 2500 g à terme. Ayant étudié l'âge gestationnel de 29 de ces 31 enfants, ils notent que 24 des 29 enfants sont au-dessous du poids de naissance correspondant à l'âge gestationnel et 10 sont nettement au dessous, de telle sorte qu'on peut les considérer comme hypotrophiques.

TURNER, également en 1971, analysant les différentes causes d'hypotrophie souligne le rôle joué par les embryopathies infectieuses, rubéole congénitale en particulier.

Si l'on étudie dans une série d'hypotrophiques la fréquence de l'atteinte rubéoleuse, on constate que sur 94 cas, RABAL (1966) la retrouve une fois, tandis que DUMONT et THOULON sur 32 cas, ne notent aucun cas de rubéole récente.

Dans nos observations, nous retenons l'existence de trois cas de rubéole maternelle très probable ayant atteint la mère après la période d'embryogénèse et pouvant représenter dès lors une cause de dysmaturité.

CONCLUSION

L'atteinte rubéolique maternelle peut constituer un facteur d'hypotrophie foetale surtout chez les nouveau-nés présentant une malformation provoquée par la virose. Mais cette cause est rarement rencontrée, à moins qu'il ne s'agisse de rubéole sub-clinique non diagnostiquée ou de réinfestation silencieuse.

TABAGISME

=====

De nombreux auteurs retiennent le rôle du tabagisme comme cause de retard de croissance intra-utérin. Le poids de naissance des enfants nés de mères ayant l'habitude de fumer au cours de leur grossesse est diminué de 150 à 280 g selon certaines études. Cette réduction pondérale survient pendant les dernières semaines de grossesse. Elle est directement en relation avec le nombre de cigarettes fumées par la mère. Beaucoup de ces enfants sont de véritables hypotrophiques avec un poids au-dessous de 2500 g.

Nous citerons les auteurs qui ont établi cette relation : SIMPSON (1957), LOWE (1959), ZABRISKIE (1963), YERUSHALMY (1964), RAVENHOLT et coll. (1966), UNDERWOOD et coll. (1967), BUTLER (1965), BUTLER et coll. (1972), RUSSEL et coll. (1966), COMSTOCK et coll. (1967), ABERNATHY (1966), BASZO (1966).

BUTLER (1965), par exemple, montre que la proportion de mères d'hypotrophiques tabagiques atteint 39,8 p. 100 alors qu'elle n'est que de 26,3 p. 100 dans le groupe témoin.

Cependant, il faut noter que certains auteurs, tel OUNSTED (1968), n'admettent pas comme fondé le rôle joué par le tabac.

De même, si BUTLER (1965) et RUSSEL et coll. (1966), constatent un taux de mortalité supérieur chez les enfants nés de mères tabagiques, YERUSHALMY (1964) et UNDERWOOD et coll. (1967) notent un taux de mortalité semblable ou même inférieur.

DUMONT et THOULON (1970), étudiant une série de 123 cas, trouvent 14 cas où les mères fument plus de 10 cigarettes par jour soit 11,4 p. 100.

On ne sait pas exactement par quel mécanisme le tabagisme entraîne un retard de croissance intra-utérin. Déjà, en 1940, ESSENBERG et coll. puis, en 1941, SCHOENECK avaient constaté chez l'animal que l'exposition à la fumée de tabac entraîne un retard de croissance du fœtus et augmente le pourcentage de morbidité et de mortalité péri-natale.

On pense que la nicotine peut entraîner une vaso-constriction utérine et être responsable également d'une anorexie maternelle, entraînant d'après GOLDSTEIN et coll. (1964), des troubles métaboliques à la fois chez la mère et chez le fœtus.

Comme l'estiment HADDON et coll. (1961), l'oxyde de carbone contenu dans la fumée de la cigarette exerce une action nocive sur le fœtus, d'une part par son action inhibitrice de certaines fonctions enzymatiques et, d'autre part, par la diminution du transfert de l'oxygène par l'hémoglobine.

En 1969, YOUNOSZAI et coll., exposant des rates gravides à la fumée du tabac, notent un retard de croissance des fœtus et une diminution de la nourriture absorbée par ces rates. Cette réduction du poids des fœtus est beaucoup plus importante que ne le voudrait la seule restriction alimentaire. Toujours chez la rate gravide, ces auteurs réalisent des intoxications tabagiques de différents types (cigarettes avec nicotine, cigarettes sans nicotine) et concluent que ce n'est pas l'oxyde de carbone, ni la nicotine qui sont directement responsables du retard de croissance intra-utérin. En effet, ils pensent que probablement certains éléments encore inconnus présents dans la fumée de tabac sont responsables d'un

retard de croissance qui se surajoute à celui provoqué par la diminution de l'alimentation maternelle due à l'intoxication.

En 1975, ASMUSSEN et KJELDSSEN effectuent une étude histologique des artères ombilicales de nouveau-nés de mères tabagiques ou non. Il existe une atteinte endothéliale avec élargissement de la membrane basale dans l'intima des artères des enfants nés de mères tabagiques. Ces lésions sont comparables à celles détenues expérimentalement par exposition à l'oxyde de carbone ou à la nicotine.

HAWORTH et FORD (1971), chez la rate, montrent que l'exposition à la fumée de cigarette pendant la gestation entraîne un ralentissement de la croissance cellulaire chez les petits. Cette conséquence ne relève pas uniquement de la diminution de l'appétit maternel que l'on note également dans l'espèce humaine mais dont le rôle est discuté par ANDREWS et GARRY (1972). Ces auteurs estiment, en effet que le métabolisme de la vitamine B12 (à la fois chez la mère et chez l'enfant) est modifié par l'acide cyanhydrique de la fumée de cigarette, acide pouvant être déttoxiqué en thiocyanate d'où diminution de la pression artérielle maternelle (ANDREWS, 1973), ce qui expliquerait la moindre fréquence des toxémies chez les fumeuses habituelles (PALMGREN et coll. 1973).

L'influence défavorable de la nicotine sur la capacité de transfert de l'oxygène (maternel et foetal) diminue la quantité d'oxygène nécessaire au foetus au niveau tissulaire par l'intermédiaire de la dissociation en oxyhémoglobine (COLE et HAWKINS, 1972).

De toutes manières, on note la présence de la nicotine chez le foetus. Ainsi, SUZUKI et coll. (1974) trouvent une concentration en nicotine très élevée dans les surrénâles, le coeur, les reins, la paroi gastrique et la rate de foetus de singe Rhésus et moins importante dans le placenta et les

muscles squelettiques, cette concentration en nicotine constituant, il est vrai, une petite fraction de la dose totale administrée à la mère.

De leur côté, chez la femme enceinte, VUNAKIS et coll. (1974), analysant par radioimmunologie le taux de la nicotine et de l'un de ses métabolites, la cotinine, dans le liquide amniotique, notent 22 résultats positifs chez 37 fumeuses et uniquement des résultats négatifs chez 63 non-fumeuses.

RUSH (1974) insiste sur le fait que cesser de fumer avant l'accouchement améliore la croissance foetale. Il estime que l'action défavorable de la cigarette sur le poids foetal relève essentiellement de la diminution de l'appétit bien démontrée par une faible prise de poids maternel.

Une question controversée est celle de l'influence de la fumée de cigarette dans la genèse des toxémies gravidiques. D'après PALMGREN et coll. (1973) la toxémie survient une fois sur dix femmes non-fumeuses tandis qu'elle est moins fréquente chez les fumeuses habituelles (une fois sur vingt).

Ce fait est surprenant car la vaso-constriction provoquée par la nicotine devrait favoriser, au niveau placentaire, la survenue d'une ischémie provocatrice de la toxémie. Il n'en est rien et déjà, en 1967, UNDERWOOD et coll. en 1968, DUFFUS et MAC GILLIVRAY avaient constaté que la fréquence des toxémies est diminuée chez les fumeuses. Citons encore KULLANDER et KALLEN (1971) lesquels relèvent 11 p. 100 de pré-éclampsies chez les fumeuses et 16 p. 100 chez les non-fumeuses.

Comment expliquer ces faits paradoxaux ? Peut-être par l'action favorable des thiocyanates offrant une protection contre les thromboses villositaires, peut-être aussi parce qu'en cas de toxémie en puissance, l'action défavorable de la cigarette a pour conséquence d'entraîner un avortement

précoce, d'où exclusion dans une étude statistique du risque toxémique. Ce sont là les hypothèses avancées avec prudence par PALMGREN et coll. (1973).

En outre, on constaterait une plus grande fréquence, chez les fumeuses habituelles, des hémorragies au cours de la grossesse et des anémies graves, facteurs pouvant expliquer le faible poids et la fragilité des nouveaux-nés (LUBS, 1973).

Il est naturellement intéressant de savoir s'il existe une relation entre le tabagisme et l'équilibre hormonal gravidique. Si TARGETT et coll. (1973) n'établissent aucune différence significative entre la diminution de l'oestriolurie entre les fumeuses et les non-fumeuses enceintes, au contraire, BOYCE et coll. (1975) constatent une diminution du taux de l'hormone lactogène placentaire ou hormone chorionique somatomammotrophique (HPL ou HCS) chez les tabagiques. Une relation significative existe entre le taux d'HCS et le poids de l'enfant. Mais le poids du nouveau-né n'est aucunement en relation avec l'intoxication tabagique tant que le taux d'HCS demeure normal. Ces constatations démontreraient que le tabac agit sur la nutrition foetale par l'intermédiaire du placenta puisque l'appréciation du taux d'HCS reflète véritablement l'activité du trophoblaste. Si au contraire, l'oestriolurie demeure normale, c'est que le rôle du fœtus dans l'unité foeto-placentaire demeure intact.

Les 312 observations d'hypotrophie foetale que nous avons étudiées comportent seulement 17 cas indiscutables de tabagisme (entre 10 et 20 cigarettes quotidiennes dans 7 cas, plus de 20 cigarettes dans 10 cas). La fréquence du tabagisme (17 cas sur 312, soit 5,44 p. 100), comme facteur du retard de croissance intra-utérin, paraît donc dans notre série, négligeable.

CONCLUSION

Le rôle du tabagisme sur la nutrition foetale semble indéniable. Mais, en pratique, cette toxicomanie est retrouvée assez rarement comme facteur étiologique certain de la dysmaturité.

L'ALCOOLISME

=====

L'alcoolisme des parents doit, semble-t-il, retentir sur la nutrition du fœtus in utero et sans considérer comme scientifiquement démonstratives les descriptions d'Emile Zola dans "l'Assomoir", on peut penser que le facteur toxique constitué par l'alcool ne peut être que dangereux pour le produit de conception.

A Carthage, il était interdit aux jeunes mariés de boire du vin au cours de la nuit de noces. Les Romains pensaient que Vulcain, dont la laideur faisait rire Vénus, avait été procréé sous l'influence de l'alcool.

Nous n'envisagerons pas le rôle tératogène de l'alcool qui est possible, mais discuté pour n'étudier que son action nocive éventuelle sur la croissance foetale.

Divers travaux concernant l'expérimentation animale relative à l'action de l'alcool sur la progéniture doivent être rapportés.

STOCKARD et PAPANICOLAOU (1918) notent des retards de croissance chez les petits de cobayes nés de mères intoxiquées par l'alcool, constatations non confirmées cependant ni par DURHAM et WOODS (1932) chez le cobaye, ni par HANSON et coll. (1928) et MIRONE (1952) chez le rat. Mais BLUHM (1930), DAVENPORT (1932), toujours chez le rat, estiment que l'alcool induit souvent une malnutrition intra-utérine, ce que confirment SANDOR et coll. (1968-1971) chez le poulet et chez le rat.

Les études de PILSTROM et KIESSLING (1967) sont intéressantes car beaucoup plus précises et scientifiques. Ces auteurs, en effet, notent l'influence néfaste de l'éthanol sur les fonctions enzymatiques hépatiques du foetus de rat et trouvent un ralentissement de la croissance du foetus.

Dans l'espèce humaine, CHRISTIAENS et coll. (1960), SHAEFER (1962) publient des cas de retard de croissance intra-utérin chez des mères alcooliques.

ULLELAND et coll. (1970) trouvent que 41 p. 100 des mères soumises à l'intoxication éthylique donnent naissance à des hypotrophiques. Aux Etats-Unis, le faible poids de naissance est noté chez la population indienne souvent soumise à l'éthylisme (GREEN, 1974).

Ce qui complique le problème, c'est que l'alcoolisme coexiste avec des conditions socio-économiques précaires, avec la malnutrition chronique, et aussi avec le tabagisme si bien qu'il est difficile de préciser la part exacte que prend, isolément, l'éthylisme dans la genèse de la dysmaturation.

Comme pour les carences alimentaires et comme pour le tabagisme, on peut penser avec GREEN (1974) que l'alcool modifie les activités enzymatiques placentaires et, de ce fait, altère la nutrition foetale.

Dans nos observations, aucun cas d'intoxication alcoolique n'est noté. On sait cependant combien il est difficile, chez la femme, d'affirmer l'existence de ce facteur toxique.

CONCLUSION

L'intoxication éthylique de la mère, coexistant en général avec une nutrition négligée et réduite ainsi qu'avec de médiocres conditions socio-économiques, est accompagnée souvent de retard de croissance intra-utérin. L'action néfaste de l'alcool sur la nutrition foetale, sans qu'elle soit parfaitement prouvée, se réalise probablement par l'intermédiaire de modifications enzymatiques placentaires.

LES TOXICOMANIES

=====

L'usage très répandu de la drogue a permis à certains auteurs d'étudier l'influence du toxique sur le produit de conception. Nous voulons seulement discuter ici l'action éventuelle de la drogue sur la croissance du fœtus in utero à l'exclusion des risques de prématuration et des effets constatés à la naissance liés au sevrage.

STONE et coll. (1971), étudiant une statistique importante (382 cas), signalent que l'âge moyen des patientes est de 26 ans mais que celui des femmes âgées de moins de 21 ans est 13 fois plus élevé en 1969 qu'en 1960. C'est l'héroïne qui est la drogue la plus utilisée. L'intoxication fait augmenter du triple le nombre des toxémies gravidiques (15 p. 100 contre 5 p.100 dans la série de contrôle), si bien que le nombre de dysmatures est également augmenté et parmi les enfants pesant moins de 2500 g, 40 p. 100 sont à terme. Il est donc probable qu'il existe une action in utero de la drogue sur la croissance foetale agissant conjointement avec les conditions de vie et de malnutrition.

STATZER et WARDELL (1972), étudiant 150 femmes soumises à l'intoxication par l'héroïne, notent bien que sur 79 enfants nés après la trente-huitième semaine, 37 pèsent moins de 6 livres anglaises, mais ils sont incapables, en raison des difficultés d'interrogatoire, de savoir s'il s'agit de prématurés ou d'hypotrophiques.

Chez 118 patientes absorbant de l'héroïne et enceintes, PELOSI et coll. (1975) signalent, à côté du risque accru de prématuration, de mort in utero et de post-maturité, une plus grande fréquence du retard de croissance intra-utérin (24,3 p. 100 contre 4,8 p. 100 dans la série contrôle).

Il est intéressant de rapporter les études d'AMAROSE et NORUSIS (1976) qui constatent un plus grand nombre d'anomalies chromosomiques dans les lymphocytes des mères et de leurs enfants au cours de l'intoxication par l'héroïne.

Dans notre étude, nous n'avons observé aucun cas de toxicomanie ou, tout au moins, nous n'avons jamais mis en évidence l'existence de ce facteur toxique.

CONCLUSION

La toxicomanie et particulièrement l'usage de l'héroïne constitue un facteur de retard de croissance intra-utérin par action directe probable de la drogue conjointement avec l'action des conditions socio-économiques et avec la malnutrition quasi-toujours présente chez les droguées.

LES CARENCES VITAMINIQUES

=====

En ce qui concerne l'avitaminose A, NORDFELT (1945) constate que des truies carencées en vitamine A donnent fréquemment naissance à des mort-nés. Les petits nés vivants ont un développement retardé et une viabilité diminuée. De même, Mc CLYMONT et HART (1948) notent que les poussins nés de poules déficientes en vitamine A ont une viabilité très compromise. SCHLOSSMANN (1923) constate que les enfants nés de mères carencées sont volontiers débiles. LUND et KIMBLE (1943) étudiant le taux sanguin de vitamine A chez les nouveau-nés ayant un poids au-dessous de la normale, constatent que ce taux est abaissé.

En revanche, DIECKMANN et coll. (1944) concluent à propos de l'étude de 533 femmes que l'apport de calcium, phosphore, vitamines A et D n'a pas d'influence sur la durée de la grossesse ni sur le poids du nouveau-né.

Pour le complexe vitaminique B, NELSON et EVANS (1946) notent que la carence en acide pantothénique entraîne chez la rate des avortements et des retards considérables du développement du fœtus.

Quant à la vitamine C, NAKAMURA (1940) constate que les mères carencées en vitamine C donnent fréquemment naissance à des enfants débiles. Toutefois, depuis les travaux de INGALLS, DRAPER et TEEL (1938) et de NEUWEILER et HEUMANN-GERBER (1949) on sait que même dans les cas où la mère est carencée, le placenta est capable de fournir à l'enfant la quantité de vitamine C nécessaire et qu'ainsi, le sang de l'enfant est toujours plus riche en acide ascorbique que celui de la mère.

C'est pourquoi d'ailleurs, un enfant normal peut naître d'une mère atteinte de scorbut et que le scorbut foetal ne s'observe que dans les cas où la mère est gravement carencée (BICKEL, 1943).

En ce qui concerne la vitamine D, on estime volontiers que l'apport calcique chez la femme enceinte augmente le poids de l'enfant nouveau-né. C'est l'opinion de HART, STEENBOCK, KLINE et HUMPHREY (1930) qui constatent chez l'animal que les mères carencées en vitamine D donnent naissance à des petits de faible poids. NAHMACHER (1930) note qu'en administrant aux femmes enceintes de la vitamine D, le poids du fœtus est légèrement augmenté, ce qui paraît bien évident puisque le même auteur obtient par la thérapeutique une augmentation de la durée de la gestation. De même, ROMANIELLO (1933) constate que lorsque les mères sont soumises à un traitement vitaminique, les nouveau-nés ont un poids plus élevé. Mais cette opinion n'est pas partagée par tous les auteurs. Ainsi DIECKMANN et coll. (1944) après avoir administré des suppléments phosphocalciques et vitaminiques A et D à 533 femmes enceintes, ne notent aucune variation du poids des enfants. De même, OBERMER (1958) montre qu'il n'existe pas de relation entre le poids des nouveau-nés et l'apport phosphocalcique chez la mère.

La carence en folates, B12 et méthionine a bien été étudiée par KARLIN et DUMONT (1970). Ces auteurs déterminent les taux sanguins de folates, B12 et méthionine, six à sept jours post partum chez des mères d'enfants hypotrophiques et d'enfants normaux. Ils aboutissent aux constatations suivantes :

1° La teneur en folates sériques est abaissée dans 49 p. 100 des cas d'enfants hypotrophiques et dans 65 p. 100 des cas d'enfants ayant un poids de naissance normal. On trouve un déficit en folates à la fois dans le sérum et dans les globules rouges, respectivement pour les deux groupes de parturientes, dans 16 p. 100 et 14 p. 100 des cas examinés.

2° Les taux en vitamine B12 restent subnormaux - inférieurs à 200 ug/ml, chez 12 p. 100 des mères d'enfants hypotrophiques et chez 27 p. 100 des mères d'enfants normaux.

3° La teneur sérique en méthionine libre est, pour une cause qui nous échappe, nettement supérieure chez les femmes post partum à celle des témoins, même dans les cas de carences en B12.

Six à sept jours après l'accouchement, on n'observe pas un rapport direct entre les taux sanguins de folates, B12 ou méthionine et le poids de naissance des enfants.

Il n'existe donc pas de relation entre les carences en acide folique, B12 et méthionine et la naissance d'enfants de faible poids.

CONCLUSION

Bien que les travaux soient souvent contradictoires, il semble bien que les carences vitaminiques puissent induire chez l'animal le retard de croissance intra-utérin. Il est cependant difficile d'extrapoler à la femme et, dans nos pays, le rôle des déficiences vitaminiques dans la naissance d'un dysmature est probablement fort réduit.

L'INFLUENCE DES RADIATIONS IONISANTES

Les radiations ionisantes exercent-elles un rôle néfaste sur le développement foetal ? Cette question mérite réflexion en raison de la fréquence actuelle de l'exposition des mères à ce facteur nocif.

De nombreux auteurs, tels CUSHNER (1968), HICKS et D'AMATO (1966), MILLER (1968), STERNBERG (1970, 1973) notent l'influence néfaste des radiations ionisantes sur le développement du fœtus.

En 1961, WARKANY et coll soulignent le rôle péjoratif des irradiations intempestives au cours de la grossesse.

En 1970, REQUIN et THOULON effectuent une étude chromosomique chez la mère et chez l'enfant dans 20 cas d'hypotrophie foetale. Dans 9 observations, les auteurs constatent une augmentation de la fragilité chromosomique à la fois chez la mère et chez l'enfant. Or des examens radiologiques divers ont été effectués chez 7 des 10 femmes ayant une augmentation des cassures. Parmi les femmes ayant un caryotype normal, trois sur onze seulement avaient subi un examen radiologique.

Aussi, les auteurs établissent-ils une relation entre l'augmentation de la fragilité chromosomique et la pratique d'examens radiologiques en fin de grossesse, sans affirmer cependant l'existence d'une relation entre cassure et hypotrophie foetale.

En 1975, PHILIPPE étudie l'influence des radiations ionisantes sur le développement foetoplacentaire chez la souris. Une réduction du poids de la progéniture est mise en évidence.

CONCLUSION

Bien que notre travail ne permette pas d'argumenter sur le problème de l'influence des radiations ionisantes sur le développement foetal, il semble, bien, à la lumière des différents travaux publiés, que le retard de croissance intra-utérin puisse être induit par ce facteur si couramment répandu.

L'ARTERE OMBILICALE UNIQUE ET LES ANOMALIES =====

DU CORDON OMBILICAL =====

L'aplasie d'une des artères ombilicales peut donner l'explication de certaines hypotrophies foetales, en raison du trouble vasculaire ainsi provoqué, lui-même étant responsable de l'hypoxie consécutive, cause première de l'hypotrophie (ou des malformations).

C'est ainsi que pour LENOSKI et MEDOVY (1962), THOMAS (1963), de nombreux enfants porteurs d'artère ombilicale unique sont nettement hypotrophiques.

FISHER (1965) constate que les enfants dont le cordon ombilical contient une artère unique sont fréquemment hypotrophiques. Le plus souvent, cependant, il s'agit d'enfants malformés, la mortalité étant de 58 p. 100.

Pour FROELICH et FUJIKURA (1966) la proportion d'artère ombilicale unique est un peu plus élevée chez les enfants pesant 2500 g ou moins (1,98 p. 100 contre 0,63 p. 100 chez ceux pesant plus de 2500 g).

DEHALLEUX et coll. (1966) signalent également l'hypotrophie foetale comme complication de l'aplasie d'une artère ombilicale. MAGNIN et coll. (1968) font la même constatation.

BRET et BLANCHIER (1968) sur neuf cas, constatent l'existence de deux observations de fœtus hypotrophique.

L'absence d'une artère ombilicale est notée 17 fois sur 1 198 accouchements en un an par LEMTIS (1968). Dans trois cas, il s'agit d'enfants hypotrophiques, mais on ne note pas l'existence de malformation.

DUMONT et THOULON (1970) évaluent à 6,8 p. 100 les cas d'artère ombilicale unique en rapport avec le retard de croissance intra-utérin contrastant avec le taux de 1 p. 100 d'une série témoin. Pour BROUSSARD et coll. (1972), l'artère ombilicale unique est associée à la dysmaturité dans 44,4 p.100.

Dans notre étude, sur 312 observations, nous constatons 4 cas d'artère ombilicale unique, soit 1,28 p. 100 - ce qui représente un taux inférieur à celui publié par de nombreux auteurs. Aucune malformation décelable n'est notée pendant les huit premiers jours.

En outre, nous retenons 6 cas d'insertion vélamenteuse du cordon, 4 cas d'insertion en raquette, 11 cas de circulaires cervicaux serrés, 5 cordons présentant une longueur d'au moins un mètre, 11 cordons courts, de moins de 40 cms, 2 cas de noeuds serrés du cordon et enfin un cordon frêle et spiralé. Au total, il existe 40 anomalies funiculaires (non compris l'artère ombilicale unique) sur 312 observations, soit 12,8 p. 100.

KLOOSTERMAN (1969), DUMONT et THOULON (1970) estiment que l'insertion vélamenteuse du cordon ombilical est plus souvent rencontrée dans les cas de dysmaturité.

CONCLUSION

L'artère ombilicale unique peut être associée au retard de croissance intra-utérin coexistant lui-même souvent avec la présence de malformations. Il est difficile cependant de considérer l'aplasie d'une des artères ombilicales comme un facteur étiologique certain et fréquent de l'hypotrophie foetale.

LES CAUSES DIVERSES

=====

A - LA VIE EN HAUTE ALTITUDE :

La vie en haute altitude semble jouer un rôle sur la croissance intra-utérine. LUBCHENCO et coll. (1968), étudiant 137 enfants nés dans une ville située à 3000 m d'altitude environ, dans le Colorado, montrent que leur poids est entre le 50ème et le 75ème percentile, la taille n'étant pas affectée. Le placenta ne paraît pas spécialement augmenté de volume.

SOBREVILLA et coll. (1968), étudient 14 femmes enceintes d'un village des Andes péruviennes vivant à 4200 m d'altitude. En fin de grossesse, le taux d'oestriol urinaire est relativement bas (aux environs de 10 000 gammas par 24 H), alors qu'à Lima (150 m d'altitude), les taux sont normaux (environ 23 000 gammas en moyenne). Les poids moyens des foetus nés en altitude sont un peu abaissés. Ces enfants de petit poids sont rapprochés par les auteurs des hypotrophies liées aux cardiopathies. Un mécanisme voisin d'après eux est possible : l'hypoxie.

D'après KRUGER et ARIAS-STELLA (1970), à haute altitude, au Pérou, le nouveau-né est de poids inférieur alors que le placenta est de poids supérieur, les cotylédons étant en nombre moitié moindre.

B - LA CAPACITE PELVIENNE :

DUMONT et THOULON (1970) trouvent un nombre très important de bassins rétrécis (14 cas sur 30). Il s'agit essentiellement de bassins transversalement rétrécis (plus de 50 p. 100).

Dans notre série, nous constatons l'existence de 31 cas de rétrécissements du bassin sur 312 observations, soit 9,93 p. 100. Sur ces 31 cas, la prédominance des bassins transversalement rétrécis (16 sur 31, soit plus de 50 p. 100) est également à retenir sur les bassins aplatis (au nombre de 3), les bassins généralement rétrécis (au nombre de 10) et les rétrécissements du détroit moyen (au nombre de 2)

C - L'INFLUENCE DU DESIR DE GROSSESSE :

L'influence que pourrait avoir le fait que la grossesse est désirée ou non, qu'elle est légitime ou non sur le poids de naissance ne paraît avoir aucune importance pour ROUSSEAU et coll (1971). Cependant, DUMONT et THOULON (1970) attirent l'attention sur le pourcentage important, dans leur étude, de grossesses non désirées, 31 cas sur 125, soit 25,6 p. 100, ce qui n'est pas négligeable.

D - LES CAUSES IATROGENES :

Divers travaux concernent l'action éventuelle de médicaments sur la croissance foetale. Rien n'est cependant prouvé. Il s'agit en général de publications faisant état de cas isolés ou peu nombreux et il est difficile d'affirmer la relation existant entre ces causes iatrogènes et le retard de croissance intra-utérin.

C'est ainsi que la chlorpropamide utilisée pour contrôler certaines formes de diabète pourrait entraîner de l'hypoglycémie et ainsi une certaine dysmaturité (SUTHERLAND et coll. 1974).

Il en serait de même du propranolol (GLADSTONE et coll. 1975).

E - LES AGGRESSIONS IMMUNOLOGIQUES :

Les agressions immunologiques venant de la mère pourraient entraîner un retard de croissance intra-utérin. Ces agressions sont parfois associées à une affection néonatale : myasthénie, thyreotoxicose, diabète (JONES, 1967) provoquée par un transfert chez le fœtus de cellules immuno-compétentes maternelles (KADOWAKI et coll. 1965) ou étrangères après transfusion (NAIMAN et coll. 1966).

F - LE VOLUME CARDIAQUE MATERNEL :

Chez les mères accouchant à terme d'enfants hypotrophiques on trouve un volume cardiaque abaissé assez nettement si la cause de l'hypotrophie fœtale n'est pas un syndrome vasculo-rénal, le volume cardiaque moyen se situe à 316 ml par m². On peut considérer qu'une femme ayant un volume cardiaque inférieur à 320 ml par m² a beaucoup de chances d'accoucher d'enfants pesant moins de 2500 g ou prématurément, (THOULON, CHOLLAT et MAMELLE, 1970).

G - L'INFESTATION PAR LE MYCOPLASME :

Plusieurs auteurs ont étudié le rôle possible du mycoplasme dans la genèse de l'hypotrophie fœtale.

ELDER, cité par MAC CORMACK (1973) pense que l'infestation par le mycoplasme (genres *Mycoplasma* et *Ureaplasma*) peut retentir sur le poids du nouveau-né.

Cette étude est effectuée également par BRAUN et coll. (1971). Pour eux, les enfants nés de mères porteuses de mycoplasme pèsent en moyenne 200 g de moins à la naissance que les enfants du groupe témoin.

De même, KLEIN et coll. (1969) montrent qu'il existe une relation inverse entre la fréquence de l'infestation par le mycoplasme et le poids de naissance des enfants.

LAUMOSNE et coll. (1976) font état, dans le groupe infesté par le mycoplasme, d'une réduction de 646 g du poids de naissance des enfants, soit une diminution de 20 p. 100 par rapport au poids moyen des enfants nés des grossesses antérieures. Dans le groupe des femmes indemnes de mycoplasme, ils ne constatent aucune modification. La comparaison d'un groupe de femmes infestées par le mycoplasme à un groupe témoin montre que le nombre des enfants hypotrophiques est trois fois plus élevé dans le premier groupe. Il faut noter que le groupe témoin (où le mycoplasme n'a pas été isolé) est formé de grossesses pathologiques responsables par elles-mêmes d'hypotrophie foetale.

Aussi, sans aller jusqu'à conclure que le mycoplasme est cause de trois fois plus de naissances d'enfants hypotrophiques que l'ensemble des autres étiologies, il convient pour le moins de souligner qu'il joue un rôle notoirement aggravant.

Les auteurs concluent que la recherche du mycoplasme doit faire partie de tout bilan d'hypotrophie foetale, (LAUMOSNE et coll. 1976). On ne peut que souscrire à leurs conclusions.

RESUME

=====

- 1° - Nous envisageons comme enfants hypotrophiques ceux qui sont nés près du terme, entre la 38ème et la 42ème semaine, dont le poids est inférieur à 2500 g et qui, par les critères neurologiques et physico-externes sont, à la naissance, reconnus comme non prématurés. Lorsque l'accouchement s'est effectué avant la 38ème semaine, il faut tenir compte du poids de l'enfant par rapport aux courbes pondérales établies par différents auteurs.
- 2° - Nous utilisons indifferemment les termes de = hypotrophie foetale, retard de croissance intra-utérin, dysmaturité.
- 3° - Nous étudions 312 dossiers d'enfants hypotrophiques nés entre octobre 1970 et décembre 1975 à la Clinique Obstétricale de l'Hôpital de la Croix-Rousse (Professeur M. DUMONT). Notre travail a consisté à rechercher les différents facteurs étiologiques pouvant expliquer le retard de croissance intra-utérin.
- 4° - La fréquence des enfants hypotrophiques est, dans notre statistiques de 312 sur 10 852 naissances, soit 2,87 p. 100.
- 5° - Si nous considérons cette fréquence parmi les enfants pesant moins de 2500 g, donc comprenant prématurés et hypotrophiques, nous notons qu'elle est de 312 sur 747, soit 41,76 p. 100.

6° - Le retard de croissance intra-utérin est plus fréquent chez les filles que chez les garçons (57 contre 43 p. 100), ce qui est normal puisque les filles pèsent toujours moins que les garçons.

7° - Les mères sont dans 54,80 p. 100 des primipares (171 sur 312). Le rôle favorisant de la primiparité dans la survenue du retard de croissance intra-utérin est admis par tous les auteurs.

8° - L'âge de la mère ne paraît pas constituer un facteur étiologique particulier.

9° - Une mère d'une taille inférieure à 1 m 50 semble avoir plus de chances de donner naissance à un enfant dysmature qu'une mère de taille normale. Notre étude cependant comporte seulement 44 mères mesurant moins d'1 m 50, soit 23,4 p. 100.

10° - Le faible poids de la mère et un gain de poids gestationnel médiocre (entre 5 et 10 kg, ou au-dessous de 5 kg) associés en général à une taille peu importante constituent des facteurs favorisant l'apparition du retard de croissance intra-utérin dans le tiers des cas environ.

11° - La fréquence des toxémies gravidiques chez les mères d'enfants hypotrophiques est, dans notre statistique, de 64 sur 312, soit 20,51 p. 100, ce qui correspond aux constatations des autres auteurs. La fréquence de l'hypotrophie au cours des toxémies varie entre 20 et 45 p. 100.

12° - Les conditions socio-économiques des parents sont bonnes dans 32,22 p. 100 des cas, moyennes dans 43,33 p. 100 et mauvaises dans 24,44 p. 100. Dans 38,77 p. 100 des cas, la mère effectue un travail très pénible. La malnutrition maternelle et le surmenage paraissent donc jouer un rôle important dans la constitution d'un retard de croissance intra-utérin.

13° - L'examen macroscopique et microscopique des placentas d'enfants hypotrophiques confirme le rôle de premier plan joué par le tissu placentaire dans la nutrition du fœtus. Ce sont les placentas de faible poids et possédant des zones d'infarctus, dont le tissu normal présente une insuffisance fonctionnelle qui sont particulièrement à incriminer, un syndrome toxémique étant alors souvent présent.

14° - L'artère ombilicale unique (4 cas, soit 1,28 p. 100 dans notre étude) peut être associée au retard de croissance intra-utérin, coexistant lui-même souvent avec la présence de malformations fœtales. Certaines autres anomalies funiculaires (40 sur 312 dans notre travail, soit 12,8 p. 100) peuvent être constatées, notamment l'insertion vélamenteuse du cordon ombilical pour certains auteurs.

15° - Dans des cas relativement rares mais peu discutables, il semble bien exister un véritable facteur génétique conditionnant la dysmaturité et donnant l'explication de certaines hypotrophies fœtales à répétition dont notre étude comporte 16 cas (au moins trois enfants hypotrophiques), soit une fréquence de 5,12 p. 100.

16° - On peut penser (mais sans qu'on puisse être affirmatif) que les avortements, spontanés ou provoqués, prédisposent à la naissance ultérieure d'enfants dysmatures, probablement par l'intermédiaire d'anomalies endométriales modifiant les conditions de nidation, de développement et de nutrition de l'oeuf. Notre étude, cependant, n'apporte aucun argument en faveur de cette conception soutenue par certains auteurs.

17° - On pourrait s'attendre à trouver souvent comme facteur étiologique les malformations et affections utérines. Il n'en est rien (9 cas dans notre étude). Mais encore faudrait-il faire le diagnostic de l'anomalie utérine, ce qui n'est pas toujours facile.

18° - De nombreuses maladies maternelles (en dehors de l'hypertension artérielle) peuvent entraîner une malnutrition foetale. Ce sont surtout les maladies métaboliques, néphrologiques et cardio-vasculaires qui sont rencontrées (62 cas sur 312 dans notre statistique).

19° - L'atteinte rubéolique maternelle peut constituer un facteur d'hypotrophie foetale. Cette cause est rarement rencontrée. Nous notons 3 cas de rubéole maternelle très probable ayant atteint la mère après la période d'embryogénèse.

20° - Le rôle nocif du tabagisme sur la nutrition foetale est bien démontré. Mais, en pratique, cette toxicomanie est retrouvée assez rarement comme facteur certain de la dysmaturité. La fréquence du tabagisme est, dans notre statistique, de 17 cas sur 312, soit 5,44 p. 100.

21° - L'alcoolisme et l'intoxication par l'héroïne sont certainement dangereux pour la croissance du fœtus in utero. Ces facteurs coexistent en général avec une malnutrition et des conditions socio-économiques médiocres. Nous ne possédons pas d'observation de ce type.

22° - Si, chez l'animal, des carences vitaminiques peuvent provoquer l'apparition d'un retard de croissance intra-utérin, elles ne sont pas mises en évidence chez la femme, dans nos pays tout au moins.

23° - Il semble que les radiations ionisantes jouent un rôle néfaste sur le développement fœtal, mais nous ne pouvons apporter aucun argument en faveur de cette affirmation.

24° Divers facteurs pourraient parfois être incriminés : la vie en haute altitude - les rétrécissements du bassin - le faible volume cardiaque de la mère - les agressions immunologiques - diverses causes iatrogènes.

On peut dire, en conclusion, qu'à côté de l'hypotrophie fœtale bien connue d'origine toxémique, il en existe une autre pour laquelle il est souvent très difficile de mettre en évidence le facteur étiologique indiscutablement responsable. Il s'agit le plus souvent de facteurs favorisants, adjuvants, dont plusieurs peuvent être associés.

CONCLUSIONS

=====

Nous étudions 312 observations de retard de croissance intra-utérin (ou hypotrophie foetale ou dysmaturité). Ces observations ont été recueillies à la Clinique Obstétricale de l'Hôpital de la Croix-Rousse (Professeur M. DUMONT). Notre travail a consisté à rechercher les facteurs étiologiques pouvant donner l'explication de la malnutrition foetale.

- La fréquence globale est de 2,87 p. 100, les filles étant plus fréquemment hypotrophiques que les garçons (57 contre 43 p. 100).

- La primiparité constitue un facteur fréquent (54,80 p. 100).

- Le faible poids de la mère associé à une taille inférieure à 1,50 m ainsi qu'un gain de poids gestationnel médiocre constituent des facteurs étiologiques importants. Nous notons un poids inférieur à 45 kg dans 22,34 p. 100 des cas et une prise de poids gestationnel inférieure à 10 kg dans 50 p. 100 des cas.

- Ce sont les toxémies gravidiques qui semblent constituer une des causes les plus importantes. Elles sont rencontrées dans 20,51 p. 100 des cas.

- Il en est de même des conditions socio-économiques mauvaises (24,44 p. 100 des cas) et du travail maternel pénible (38,77 p. 100 des cas), facteurs conditionnant une malnutrition chronique.

- Les maladies maternelles chroniques (surtout métaboliques, néphrologiques et cardio-vasculaires) sont notées dans 62 cas sur 312.

- Il est fréquent de constater l'existence d'anomalies placentaires (faible poids, présence de zones d'infarctus). Mais les anomalies du cordon ombilical sont relativement peu nombreuses.

- Le rôle du tabagisme est indiscutable mais rarement rencontré dans notre étude (5,44 p. 100 des cas).

- Un véritable facteur génétique maternel donnant l'explication de certaines hypotrophies foetales à répétition est retrouvé dans 5,12 p. 100 des cas.

- Peu important dans notre étude paraît le rôle joué par les avortements antérieurs, les malformations utérines, l'atteinte rubéolique, les intoxications chroniques, les carences vitaminiques et les radiations ionisantes.

Il semble qu'à côté de l'hypotrophie foetale relevant d'une cause bien caractérisée (toxémie gravidique notamment) il en existe une autre pour laquelle plusieurs facteurs peuvent s'intriquer et qui aboutissent à un important processus de malnutrition foetale.

Le Directeur de l'UER LYON-NORD
Professeur J.P. GARIN

Le Président de la Thèse
Professeur A. BERTOYE

Vu et permis d'imprimer,
LYON, le 6 septembre 1976

Le Président de l'Université
Claude Bernard
Professeur D. GERMAIN

BIBLIOGRAPHIE
=====

- ABERNATHY J.R. et coll. - Amer. J. Publ. Hlth., 1966, 56, 626.
- AHERNE W. et DUNNILL M.S. - J. Path. Bact., 1966, 91, 123.
- AHERNE W. et DUNNILL M.S. - Brit. Med. Bull., 1966, 22, 5.
- AMAROSE A.P. et NORUSIS M.J. - Cytogenetics of methadone-managed and heroin-addicted pregnant women and their newborn infants. Amer. J. Obstet. Gynecol., 1976, 124, 6, 635-640.
- ANDREWS J., Mc GARRY J. - A community study of smoking in pregnancy. J. Obstet. Gynecol. Cwlth., 1972, 79, 12, 1057-1073.
- ANDREWS J. - Thiocyanate and smoking in pregnancy. J. Obstet. Gynecol. Brit. Cwlth., 1973, 80, 810-814.
- ANTONOV A.M. - J. Pediatr., 1947, 30, 250.
- ARIAS F. - Expansion of intra-vascular volume and fetal outcome in patients with chronic hypertension and pregnancy. Amer. J. Obstet. Gynecol., 1975, 123, 6, 610-615.
- ASMUSSEN I., KJELDSSEN K. - Circulation Research., 1975, 36, 579-589.
- BARSY G. and SARKANY J. - Demografia., 1963, 6, 428.
- BATTAGLIA F.C. et WOOLEVER C.A. - Fetal and neonatal complications associated with recurrent chorioangiomas. Pediatrics, 1968, 41, 62-66.
- BATTAGLIA F.C. - Intra-uterine growth retardation. Amer. J. Obstet. Gynecol., 1970, 106, 1103-1114.
- BAZSO J. - Le retard de croissance intra-utérin et ses causes. Gynecol. Pratique N° 4, 1966, 293-305.

- BECKER R.F., LITTLE C.R.D. et KING J.E. - Amer. J. Obstet. Gynecol., 1968, 100, 957.
- BICKEL G. - Encyclop. Méd. Chir. (Obstétrique), 1943, 5039.
- BLUHM A. - Arch. Rass. Ges. Biol., 1930, 24, 12.
- BOREAU TH. et LARROCHE J.CL. - Note sur la pathologie foeto-néotale liée à la rubéole. Bull. Féd. Gynecol. Obstet. Franç., 1966, 18, 3, 239.
- BOURGEOIS J. - La malnutrition intra-utérine. Pronostic somatique et intellectuel à propos de 80 observations. Thèse LYON, 1972.
- BOYCE A., SCHWARTZ D., HUBERT C., CEDARD L. et DREYFUS J. - Smoking, human placental lactogen and birth weight. Brit. J. Obstet. Gynecol., 1975, 82, 964-967.
- BRAUN P., KLEINJO MARY M., LEEYH, KLEIN TA Ch.D., LEVY P. KASS E.H. - Birth weight and genital mycoplasmas in pregnancy. New Engl.J. Med., 1971, 284, 167.
- BRET J. et BLANCHIER H. - Artère ombilicale unique. Valeur de l'examen systématique du placenta. Rev. Franç. Gynecol. 1968, 63, 7/8, 415-419.
- BRET A.J. et CHEYNIER J. - Tension artérielle maternelle et mortalité périnatale. Etude statistique. Rev. Franç. Gynecol. PARIS, 1966, 61, 85.
- BROUSSARD P., RAUDRANT D., PICAUD J.J., BONGLET, et DUMONT M. - Artère ombilicale unique. Etude de 45 cas. J. Gynecol. Obstet. Biol. Repr., 1972, 1, 551-558.
- BRUCE B. et ROLF M.D. - Corticostéroïds and pregnancy. Case 2. Systemic Lupus erythematosus. Amer. J. Obstet. Gynecol., Juin 1966, 95, 3, 340.
- BUTLER N.R. - The problems of low birthweight and early delivery. J. Obstet. Brit. Cwlth., 1965, 62, 1001-1003.

- BUTLER N.R.-Perinatal effects of deficient intra-utérine growth. Arch. Dis. Child., 1962, 37, 451 (abstract).
- BUTLER N.R. and ALBERMAN E.D. - Perinatal problems. The second report of the 1958 British perinatal mortality survey. (LIVINGSTONE, EDINBURGH and LONDON, 1969).
- CHOW B.F. et LEE C.J. - J. Nutr., 1964, 82, 10.
- CHRISTIAENS L., MIZON J.P. et DELMARLE G. - Ann. Pediatr., 1960, 36, 37.
- CLIFFORD S.H. - Postmaturity with placental dysfunction (Clinical syndrome and pathologic finding). J. Pediatr., 1954, 44, 1-13.
- COHEN M., BERTRAND J., THOULON J.M. et DUMONT M. - Relations Entre le taux plasmatique de l'hormone lactogénique placentaire (H.P.L. ou H.C.S.) le poids du placenta et le poids du fœtus. J.M.L., 1975, 56, 971-974.
- COLE P.V., HAWKINS L.H., ROBERTS D. - Smoking during pregnancy and its effects on the fetus. J. Obstet. Gynecol. Brit. Cwlth., 1972, 79, 782-787.
- COLMAN H.I., and RIENZO J. - The small term baby. Obstet. and Gynecol., 1962, 19, 87-91.
- COMSTOCK G.W. et LUNDIN F.E. - Amer. J. Obstet. Gynecol., 1967, 98, 708.
- CUSHNER I.M. - Irradiation of the fetus. In Barnes A.C. editor : intra-utérine development Philadelphia. 1968, Lea & Febiger Publishers.
- DAVENPORT C.B. - Effects of alcohol on animal offspring in Emerson, H. Edit. Alcohol and MAN. NEW YORK, 1932. The Macmillan Company.

- DEHALLEUX J.M., MULLER G., L'HUILLIER B., PHILIPPE E. et GANDAR R. - Aplasie d'une artère ombilicale. Gynec. et Obstet., Avril-Mai 1966, 65, 2, 223-227.
- DESMOND cité par LUBCHENCO, 1968.
- DIECKMANN W.J. et coll. - Amer. J. Obstet. Gynec., 1944, 47, 357.
- DRILLIEN C.M. - Possible causes of handicap in babies of low birth weight. J. Obstet. Gynecol. Brit. Cwlth., 1965, 72, 6, 993.
- DRILLIEN C.M. - Causes of handicap in the low weight infant. In Nutricia symposium. Aspects et praematurity and dysmaturity. (H.E. Stenfert-Kroese, N.P. Edit.), LEIDEN, 1968, p. 287.
- DUFFUS G.M., Mac GILLIVRAY J. - Lancet, 1968, 1, 994.
- DUMONT M. - Les vitamines en Obstétrique. (MASSON et Cie, édit.) PARIS, 1953.
- DUMONT M. - Hypotrophie foetale et dextrotorsion utérine. Soc. Gynecol. et Obstet. de LYON, 1968.
- DUMONT M. et ETIENNE-MARTIN M. - Tétanie parathyroïdienne et grossesse. Rev. Franç. Gynecol., 1962, 57, 11, 721-727.
- DUMONT M. et GALIN M. - Etude de l'action de certains facteurs étiologiques sur le poids du nouveau-né. LYON Med., 1964, 2, 71-94.
- DUMONT M. et BERNARD P. - Carence en magnésium et thérapeutique magnésinée au cours de l'état gravidopuerpéral. LYON Med., 1966, 35, 307-358.

- DUMONT M. et VAGNON J.P. - Lupus érythémateux et grossesse.
Gynec. et Obstet., 1967, 66, 591-620.
- DUMONT M. et LAMBERT Ph. - Maladie rénale polykystique et
grossesse. Gynec. et Obstet., 1967, 66, 189-200.
- DUMONT M. et COSENTINO J.L. - Porphyrie aiguë et grossesse.
Gynec. et Obstet., 1967, 66, 75-94.
- DUMONT M. et THOULON J.M. - L'hypotrophie foetale. Bull. Feder.
Soc. Gynecol. et Obstet., 1970, 22, 1 Bis, 3-88.
- DUMONT M., THOULON J.M., NELKEN S., COHEN M. & LANSAC J. -
Etude de quelques facteurs influençant la croissance
du fœtus in utero. Rev. Franç. Gynecol., 1971, 66,
3, 159-168.
- DUMONT M. et NERBOLLIER A. - L'hypotrophie foetale (à propos
de 174 observations). J. Med. LYON, 1974, 55, 1025-1047.
- DUMONT M., THOULON J.M., GUIBAUD S., COHEN M. et NELKEN S. -
Diagnostic précoce de la souffrance foetale chronique
in utero. LYON Méd., 1975, 233, 5, 491-500.
- DURHAM F.M. et WOODS H.M. - Alcohol and Inheritance. Special
Report Series N° 168. LONDRES, 1932. Her Majesty's
statistical office.
- EASTMAN N.J. et JACKSON E. - Weight relationships in pregnancy.
Obstet. Gynecol. Surv., 1968, 23, 11, 1003-1025.
- ESSENBERG J.M., SCHWIND J.V. et PATRAS A.R. - J. Lab. Clin.
Med., 1940, 25, 708.
- FISCHER S. - Contribution à l'étude du syndrome artère ombi-
licale unique. Thèse de Médecine, PARIS, 1965, 1, 50.
-
- FROELICH L. et FUJIKURA T. - Significance of a simple umbilical
artery. Report from the collaborative study of cere-
bral palsy. Amer. J. Obstet. Gynec., 1966, 94,
274-279.
- FURUSAWA Y. and KOWA T. - In Harmful effects of induced
abortion. TOKYO, 1966. Family Planning Federation
of Japan.

GLADSTONE C.R. et coll. - J. Pediat., 1975, 86, 962.

GOLDSTEIN H., GOLDBERG I.D., FRAZIER T.M. et DAVIS G.E. -
Publ. Hlth. Rep. (Wash), 1964.

GREEN H.G. - Infants of alcoholic mothers. Amer. J. Obstet.
Gynecol., 1974, 118, 713-716.

GRUENWALD P. - Chronic fetal distress and placenta insuffi-
ciency. Biol. Neonat., 1963, 5, 215-265.

GRUENWALD P. - Infants of low birth weight among 5.000 deli-
veries. Pediatrics., 1964, 34, 157-162.

GRUENWALD P. - Growth of the human fetus. I/Normal growth
and its variation. Amer. J. Obstet. Gynecol., 1966,
94, 1112-1119.

GRUENWALD P. and CONNELL J.N. - Chronic fetal distress due
to placental insufficiency . Obstet. and Gynecol.,
1958, 12, 712-726.

HADDON W.Jr., NESBITT R.E.L. et GARCIA R. - Obstet. and
Gynecol., 1961, 18, 262.

HANSON F.B., SHOLES F.M. et HEYS F. - Genetics, 1928, 13, 121.

HART E.B., STEENBOCK H., KLINE O.L. et HUMPHREY G.C. - J.
Biol. Chem., 1930, 86, 145.

HAWORTH J.C., FORD J.D. - Comparison of the effects of maternal
undernutrition and exposure to cigarette smoke on the
cellular growth of the rat fetus. Amer. J. Obstet.
Gynecol., 1971, 112, 5, 653.

HICKS S.P. and D'AMATO J. - In Woollam D.H.M. editor :
Advances in Teratology, LONDON, 1966. Logos Press p.196.

- HOGUE C.J. - Low birth weight subsequent to induced abortion. A historical prospective study of 948 women in Skopje, Yugoslavia. Amer. J. Obstet. Gynecol., 1975, 123, 675-681.
- HOUCKE M. et coll. - Etude anatomique de deux chorio-angiomes placentaires. Bull. Féd. Gynecol. Obstet. Franç., 1969, 21, 1, p. 44.
- HOYER H. et THALAMMER O. - Geburtshilfliche und sozioökonomische Faktoren in der Genese der Frühgeburt. Geburtsh. u. Frauenheilk., 1968, 28, 709-737.
- HUNGARIAN CENTRAL STATISTICAL OFFICE - Perinatal Mortality. Budapest, 1972, Hungarian Central Statistical Office.
- INGALLS, DRAPER R. et TEEL H. - Amer. J. Dis. Child., 1938, 56, 1011.
- JANTZEN K. et coll. - Untersuchungen über frequenz und ätiologie der sogenannten hypotrophen Neugeborenen am Material der Universitäts-Frauenklinik Göttingen (Recherche de la fréquence et de l'étiologie de la soi-disant "hypotrophie néonatale" parmi les dossiers du Service Universitaire de gynécologie et d'obstétrique de Göttingen). Geburtsh. u. Frauenheilk., Août 1968, 8, 28, 745-759.
- JARVINEN P.A., PANKAMAA P. and KINNUNEN O. - The full-term underdeveloped infant. Etudes Néonatales., 1957, 6, 3-10.
- JARVINEN P.A., PANKAMAA P. et KINNUNEN O. - The effect of the duration of toxemia on the weight of the fetus. Ann. Chir. Gynecol. Fenn., 1958, 47, Suppl. 81, 76-83.
- JONES W.R. - Immunological diseases and pregnancy. Hospital Medicine, 1967, 1, 788.
- KADOWAKI J. and coll. - XX/SY lymphoid Chimaerism in congenital immunological deficiency syndrome with thymic aplasia. Lancet, 1965, ii, 1152.

- KALTREIDER D.F., JOHNSON J.W.C. - Patients at high risk for low-birth-weight delivery. Amer. J. Obstet. Gynecol., 1976, 124, 3, 251-256.
- KARLIN R. et DUMONT M. - Sur les variations des taux de folates, B12 et méthionine dans le sang des mères d'enfants hypotrophiques et d'enfants normaux. In DUMONT M. et THOULON J.M. - L'hypotrophie foetale. Bull. Feder. Soc. Gynecol. et Obstet., 1970, 22, 1bis, 3-88 (p. 72).
- KLEIN J.O., BUCKLAND D., FINLAND M. - Colonization of newborn infants by Mycoplasmas. New. Engl. J. Med., 1969, 260, 1025.
- KLOOSTERMAN G.J. - The obstetrician and dysmaturity in Nutrician Symposium. Aspects of praematurity and dysmaturity. H.E. STENFERT KROESE N.V. Editeurs LEIDEN, 1968, p. 263.
- KLOOSTERMAN G.J. - Over intra-uterine groei en de intra-uterine groeicurve. Ned. T. Verlosk., 1969, 69, 349.
- KOEHN M. - Thèse de la Faculté de Médecine de PARIS, 1963.
- KRUGER H. et ARIAS-STELLA J. - The placenta and the newborn infant at high altitude. Amer. J. Obstet. Gynecol., 1970, 106, 586.
- KULLANDER S., KALLEN B. - Acta. Obstet. Gynecol. Scand., 1971, 50, 83.
- LANDESMAN R. et SHERR L.J. - Obstet. and Gynecol., 1956, 8, 673.
- LAUMOSNE J., PRIEUR D., BREHERET J., SOUTOUL J.H. - Recherche systématique de Mycoplasma hominis et Ureaplasma urealyticum dans l'endocol des gestantes au cours de circonstances pathologiques de la gestation. Rev. Franç. Gynecol., 1976, 71, 2, 133-139.
- LECHTIG A., YARBROUGH C., DELGADO H., MARTORELL R., KLEIN R.E., BEHAR M. - Effect of moderate maternal malnutrition on the placenta. Amer. J. Obstet. Gynecol., 1975, 123, 2, 191-201.

- LEMTIS H. - Besteht ein Zusammenhang zwischen der Aplasie einer Nabelschnurarterie und anderen Kindesmissbildungen. Genursht. u. Frauenheilk., 1968, 28, 802-805.
- LENOSKI E.F. et MEDOVY H. - Single umbilical artery : incidence, clinical, significance and relations to autosomal trisomy. Canad. Med. Ass. J., 1962, 87, 1229-1231.
- LEROY B. et LEFORT F. - A propos du poids et de la taille du nouveau-né à la naissance. Rev. Franç. Gynecol., 1971, 66, 391-396.
- LINDAHL J. - Somatic complications following legal abortions, STOCKHOLM, 1959, Scandinavian Univ. Books.
- LOWE C.R. - Brit. Med. J., 1959, 2, 673.
- LUBCHENCO L.O. - In Nutricia Symposium on aspects of prematurity and dysmaturity. Edited by Stenfert-Kroese LEIDEN, 1968.
- LUBCHENCO L.O., HANSMAN C., DRESSLER M., and BOYD E. - Intra-uterine growth as estimated from liveborn birth-weight data at 24 to 42 weeks of gestation. Pediatrics., 1963, 32, 793-800.
- LUBCHENCO L.O., HANSMAN C. et BOYD E. - Pediatrics, 1966, 37, 403.
- LUBS M.L.E. - Racial differences in maternal smoking effects on the newborn infant. Amer. J. Obstet. Gynecol., 1973, 115, 1, 66-76.
- LUGO G. et CASSADY G. - Intrauterine growth retardation. Clinico-pathologic findings in 233 consecutive infants. Amer. J. Obstet. Gynecol., 1971, 109, 615-622.
- LUND C.J. et KIMBLE M.S. - Amer. J. Obstet. Gynecol., 1943, 46, 207.

- MAC CORMACK A. et coll. - Genital mycoplasma in post-partum fever. J. Infect. Dis., 1973, 127, 2, 93-196.
- MAC CORMACK A., YKU-HSIUNG L.C.E. - In CHARLES D., FINLAND M. - Obstetrics and perinatal infections. Philadelphia, Lea and Febiger., 1973, 95-104.
- MAGNIN P., et NIVELON-CHAMBAUD - L'artère ombilicale unique. Lyon Médical., 1968, N° 31.
- MAGNIN P. et LEWIN D. - Commission permanente de la nomenclature et de l'exploitation statistique. J. Gynecol. Obstet. Biol. Repr., 1976, 5, 185-189.
- MARTIN L. - In SNOECK. Le placenta humain. (MASSON et Cie, éditeurs) PARIS, 1958, p. 98.
- Mc CLYMONT G.L. et HART L. - Aust. vet. J., 1948, 24, 5.
- Mc KEOWN T. et RECORD R.G. - J. Endocr., 1953, 9, 418.
- MILLER R.W. - Pediatrics, 1968, 41 (Suppl.), 257.
- MILTENYI K. - Demografia., 1964, 7, 73.
- MIRONE L. - Q.J. STUD. ALCOHOL, 1952, 13, 365.
- MURTHY L.S., AGARWAL K.N. et KHANNA S. - Placental morphometric and morphologic alterations in maternal undernutrition. Amer. J. Obstet. Gynecol., 1976, 124, 641-646.
- NAEYE R.L. - Amer. J. Path., 1965, 47, 905.
- NAEYE R.L. - Abnormalities in infants of mothers with toxemia of pregnancy. Amer. J. Obstet. Gynecol., 1966, 95, 276.
- NAHMACHER M. - Zbl Gynäk., 1930, 54, 1820.

- NAIMAN J.L. and coll. - YY chromosomal chimerism. *Lancet.*, 1966, ii, 590.
- NAKAMURA T. - *Jap. J. Obstet. Gynecol.*, 1940, 23, 176.
- NARBOUTON R., MICHELIN I.M., ALISON F., et ROSSIER A. - Les enfants de faible poids de naissance nés à terme ou près du terme. *Ann. Pédiat.*, 1961, 37, 197-200.
- NELSON M.M. et EVANS H.M. - *J. Nutri.*, 1946, 31, 497.
- NEUWEILLER W. et HEUMANN-BERGER - *Schweiz. Med. Wschr.*, 1949, 49, 1214.
- NORFELDT S. - *Lambrukshögskol*, 1945, 12, 204.
- NORTH A.F. - Small for dates néonates. *Pediatrics*, 1966, 38, 1013-1019.
- OBERMER E. - *J. Obstet. Gynecol. Brit. Emp.*, 1948, 55, 142 et id. 817.
- ONNIS A. et BONIVER G. - Le gravidanze patologiche e loro riflessi sul neonato. *Minerva pediat.*, 1960, 12, 21-25.
- OSOFISKY H.J. - Relationships between prenatal medical and nutritional measures, pregnancy outcome, and early infant development in an urban poverty setting. The role of nutritional intake. *Amer. J. Obstet. Gynecol.*, 1975, 123, 7, 682-690.
- OUNSTED M. et OUNSTED C. - *Nature (Lond.)*, 1966, 212, 5066, 995.
- OUNSTED M. - The regulation of fetal growth. In *Nutricia symposium. Aspects of praematurity and dysmaturity*, p. 167. (H.E. STENFERT-KROESE, NV. édit.), LEIDEN, 1968.
- PAGE E.W. - Human fetal nutrition and growth. *Amer. J. Obstet. Gynecol.*, 1969, 104, 378-387.

- PAGE E.W. - Pathogenesis and prophylaxis of low birth weights. Clin. Obstet. Gynecol., 1970, 13, 79-86.
- PALMGREN B., WAHLEN T., WALLANDER B. - Toxaemia and cigarette smoking during pregnancy. Acta. Obstet. Gynecol. Scand., 1973, 52, 183-185.
- PELOSI M.A. et coll. - Pregnancy complicated by heroin addiction. Obstet. and Gynecol., 1975, 45, 5, 512-515.
- PHILIPPE E. et coll. - Le chorio-angiome et ses complications foeto-maternelles. Rev. Franç. Gynecol., 1969, 64, 6, 335-341.
- PHILIPPE J.V. - Influence of ionizing radiation on fetoplacental growth in mice. Amer. J. Obstet. Gynecol., 1975, 123, 6, 640-645.
- PICK W.P. - Malnutrition of the newborn secondary to placental abnormalities. New Engl. J. Med., 1954, 250, 905-907.
- PIGEAUD H. et DUMONT M. - Les néphropathies gravidiques. MASSON et Cie, éditeurs, PARIS, 1946.
- PIGEAUD H. et DUMONT M. - Alimentation et diététique chez la femme enceinte au cours de la grossesse normale et pathologique. La grossesse normale. Bull. Ass. Gynecol. et Obstet., 1950, 2, 2 bis, p.3.
- PIGEAUD H. et DURST H. - Influence des néphropathies gravidiques essentielles sur la vitalité du fœtus et la vie du nouveau-né. Gynec. et Obstet., 1961, 60, 390.
- PILSTROM L. et KIESSLING K.H. - Acta Pharmacol. Toxicol., 1967, 25, 225.
- PINAUD M.F. - Le retard de croissance intra-utérin. Thèse PARIS, 1967, N° 769.
- PINEDA M.D. et coll. - Impact of the 1964 rubella epidemic on a clinic population. Amer. J. Obstet. Gynecol., 15 Avril 1968, 100, 8, 1139-1146.

- RABAL F. - A propos de 94 observations d'hypotrophie foetale.
Thèse N° 8 - Faculté de Médecine de LYON, 1966.
- RAISSIGUIER B. - Comparaison entre le poids de naissance des
enfants nés à l'hôpital et clinique privée.
Thèse LYON, 1954.
- RAVENHOLT R.T., LEVINSKI M.J., NELLIST D.J. et TAKENAGA M. -
Amer. J. Obstet. Gynecol., 1966, 96, 267.
- REQUIN C. et THOULON J.M. in DUMONT M. et THOULON J.M. -
L'hypotrophie foetale. Bull. Feder. Soc. Gynecol.
et Obstet., 1970, 22, 1 Bis, 3-88 (p. 71).
- ROBSON E.B. - Ann. Hum. Genet., 1955, 19, 262.
- ROMANIELLO G. - Arch. Obstet. Gynecol., 1933, 20, 535.
- ROSSIER A. et PINAUD M.F. - Le retard de croissance intra-utérin.
Journées parisiennes de Pédiatrie (FLAMMARION, PARIS).
1966, 243-250.
- ROSSIER A. et PINAUD M.F. - Le nanisme intra-utérin idiopathique.
Ann. Pediat. Sem. Hôpi., 1967, 43, 635-640.
- ROUSSEAU P., RIHM G., WOLFF F., HOUYET P.H., KELLER B. et
MULLER M. - Retard de croissance intra-utérin : étude
de quelques facteurs par la combinaison du poids de
naissance et de l'âge gestationnel. Rev. Franç.
Gynecol., 1971, 66, 31-36.
- ROSZKOWSKI J., JANCZEWSKA E. et TROSZYNSKI M. - Relative weight
deficiency in the newborn. Biol. Neonat., 1964,
6, 285-291.
- RUMBOLZ W.L. and Mc GOOGAN, L.S. - Placental insufficiency and
the small undernourished full-term infant. Obstet.
and Gynecol., 1953, 294-301.
- RUMBOLZ W.L., EDWARDS M.C. et Mc GOOGAN L.S. - West. J. Surg.,
1961, 69, 53.

- RUSH D. - Examination of the relationship between birthweight, cigarette smoking during pregnancy and maternal weight gain. J. Obstet. Gynecol. Brit. Cwlth., 1974, 81, 746-752.
- RUSSEL C.S., TAYLOR R. et MADDISON R.N. - J. Obstet. Gynecol. Brit. Cwlth., 1966, 73, 742.
- SANDOR S. and ELIAS S. - The influence of aethyl-alcohol on the development of the chick embryo. Rev. Roum. Embryol. Cytol. Ser. Embryol., 1968, 5, 51.
- SANDOR S. - The influence of aethyl-alcohol on the developing chick embryo. II, Rev. Roum. Embryol. Cytol. Ser. Embryol., 1968, 5, 167.
- SANDOR S. and AMELS D. - The action of ethanol on the prenatal development of albino rats : An attempt of multiphasic screening. Rev. Roum. Embryol. Cytol. Ser. Embryol., 1971, 8, 105.
- SCHAEFER O. - Can. Med. Assoc. J., 1962, 87, 1333.
- SCHLOSSMANN - Klin. Wschr., 1923, 304.
- SCOTT K.E. and USHER R. - Fetal malnutrition : its incidence, causes and effects. Amer. J. Obstet. Gynecol., 1966, 94, 951-963.
- SEIGEL M. et FUERST H.T. - Low birth weight and maternal virus diseases. J.A.M.A., 1966, 197, 680-685.
- SHANKLIN D.R. et SOTELO-AVILA C. - Vascular tumors of placenta and ombilical cord : their effect on fetal growth. Amer. J. Path., 1966, 48, 26 a-27 a.
- SIMPSON W.J. - Amer. J. Obstet. Gynecol., 1957, 73, 808.
- SJOSTEDT S., ENGLESON G. and ROTH G. - Dysmaturity. Arch. Dis. Childh., 1958, 33, 123-130.
- SMITH C. - J. Pediatr., 1947, 30, 229.

- 109
- SOBREVILLA L.A. et coll. - Low estrogen excretion during pregnancy at high altitude (Excrétion basse d'oestrogène au cours de la grossesse en altitude). Amer. J. Obstet. Gynecol., 15 Novembre 1968, 102, 6, 828-833.
- STATZER D.E. et WARDELL J.N. - Heroin addiction during pregnancy. Amer. J. Obstet. Gynecol., 1972, 113, 2, 273-278.
- STERNBERG J. - Amer. J. Obstet. Gynecol., 1970, 108, 490.
- STERNBERG J. - Can. Med. Assoc. J., 1973, 109, 51.
- STOCKARD C.R. et PAPANICOLAOU G.N. - J. Exp. Zool., 1918, 26, 119.
- STONE M.L., SALERNO L.J., GREEN M., ZELSON C. - Narcotic addiction in pregnancy. Amer. J. Obstet. Gynecol., 1971, 109, 716.
- STUDD J.W.W. et BLAINEY J.D. - Pregnancy and the nephrotic syndrome. Brit. Med. J., 1969, 1, 5639, 276-279.
- SUTHERLAND H.W. et coll. - Effect of moderate dosage of chlorpropamide in pregnancy on fetal outcome. Arch. Dis. Child., 1974, 49, 283.
- SUZUKI K., HORIGUCHI T., COMAS-URRUTIA A.C., MUELLER-HEUBACH E., MORISHIMA H.O., ADAMSONS K. - Placental transfer and distribution of nicotine in the pregnant rhesus monkey. Amer. J. Obstet. Gynecol., 1974, 119, 2, 253-262.
- TARGETT C.S., GUNESSEE H., Mc BRIDE F., BEISCHER N.A. - An evaluation of the effects of smoking on maternal oestriol excretion during pregnancy and on fetal outcome. J. Obstet. Gynecol. Brit. Cwlth., 1973, 80, 815-821.
- THOMAS J. - Untersuchungsergebnisse über die Aplasie einer Nadelarterie unter besonderer Berücksichtigung der Zwillingschwangerschaft. Geburtst. u. Frauenheilk., 1963, 198, 216-223.
- THOMAS J. - Die Entwicklung von Fetus und Placenta bei Nabelgefäßanomalien. Arch. Gynäk., 1963, 198, 216-223.

- THOMSON A.M., BILLEWICZ W.Z., et HYTTEN F.E. - The assessment of fetal growth. J. Obstet. Gynecol. Brit. Cwlth., 1968, 75, 903-916.
- THOMSON A.M., BILLEWICZ W.Z. et HYTTEN F.E. - The weight of the placenta in relation to birth weight. J. Obstet. Gynecol. Brit. Cwlth., 1969, 76, 865-872.
- THOULON J.M., CHOLLAT L. et MAMELLE N. in DUMONT M. et THOULON J.M. - L'hypotrophie foetale. Bull. Feder. Soc. Gynecol. et Obstet., 1970, 22, 1bis, 3-88 (p. 71).
- TREMBLAY P.C., SYBULSKI S. et MAUGHAN G.B. - Role of the placenta in fetal malnutrition. Amer. J. Obstet. Gynecol., 1965, 9, 5, 597.
- TURNER G. - Recognition of intra-utérine growth retardation by considering comparative birth weights. Lancet., 1971, 2, 1123-1124.
- ULLELAND C., WENNBERG R.P., IGO R.P. et SMITH N.J. - Pediatr. Res., 1970, 4, 471.
- UNDERWOOD P.B., KESLER K.F., O'LANE J.M. et CALLAGAN D.A. - Obstet. and Gynecol., 1967, 29, 1.
- VELASCO E.G., ROSSO P., BRASEL J., WINICK M. - Activity of alkaline RNase in placentas of malnourished women. Amer. J. Obstet. Gynecol., 1975, 123, 6, 637-639.
- VERGER P. et MALARIVE J. - Les débiles congénitaux. Devenir immédiat et lointain. Pédiatrie., 1964, 19, 543-552.
- VOKAER R. et VANDEN EYNDE A. - In SNOECK. Le Placenta humain. Un vol., p. 81 (MASSON et Cie, édit.), PARIS, 1958.
- VUNAKIS H.V., LANGONE J.J., MILUNSKY A. - Nicotine and cotinine in the amniotic fluid of smokers in the second trimester of pregnancy. Amer. J. Obstet. Gynecol., 1974, 120, 1, 64-66.

- WAGNER M.G. - An epidemiologic analysis of dysmaturity. Biol. Neonat., 1964, 6, 164-172.
- WARKANY J., MONROE B.B. et SUTHERLAND B. - Intra-uterine growth retardation. Amer. J. Dis. Child., 1961, 102, 249-279.
- WENTWORTH P. - The incidence and significance of haemangioma of the placenta. J. Obstet. Gynecol. Brit. Cwlth., 1965, 72, 81-88.
- WIGGLESWORTH J.S. - Foetal growth retardation. Brit. Med. J., 1966, 22, 13-15.
- WIGGLESWORTH J.S. - Pathological and experimental aspects of foetal growth retardation. Proc. R. Soc. Med., 1967, 60, 879-881.
- WIGGLESWORTH J.S. - Disorders of fetal growth. J. Obstet. Gynecol. Brit. Cwlth., 1968, 75, 1234-1236.
- WIGGLESWORTH J.S. - Dysmaturity in the experimental animal. Nutricia symposium. Aspects of praematurity and dysmaturity. (H.E. Stenfert-Kroese, édit.), LEIDEN, 1968, p. 119.
- WILKIN P. - Pathologie du placenta. Etude clinique et anatomique. (MASSON et Cie, édit.), PARIS, 1965.
- WILKIN P. et BURSZTEIN M. - In SNOECK. Le placenta humain. (MASSON et Cie, édit.), PARIS, 1958.
- WINICK M. - Cellular growth of human placenta. III. Intra-uterine growth failure. J. Pediatr., 1967, 71, 390-395.
- WONG T.C. et LATOUR I.P.A. - Microscopic measurement of the placental components in an attempt to assess the malnourished newborn infant. Amer. J. Obstet. Gynecol., 1966, 94, 7, 942.

YERUSHALMY J. - Amer. J. Obstet. Gynecol., 1964, 88, 505.

YERUSHALMY J., BERG van den B.J., ERHARDT C.L. and JACOBZINER H. - Birth weight and gestation as indices of "immaturity". (Neonatal mortality and congenital anomalies of the "immature"). Amer. J. Dis. Child., 1965, 109, 43-57.

YOUNOSZAI M.K. et HAWORTH J.C. - Placental dimensions and relations in preterm, and growth-retarded infants. Amer. J. Obstet. Gynecol., 1969, 103, 2, 265-271.

YOUNOSZAI M.K., PELOSO J. et HAWORTH J.C. - Fetal growth retardation in rats exposed to cigarette smoke during pregnancy. Amer. J. Obstet. Gynecol., 1969, 104, 1207-1213.

ZABRISKIE J.R. - Obstet. and Gynecol., 1963, 21, 405.

TABLE DES MATIERES =====

- Définition	p. 1
- La fréquence	p. 4
- Le sexe de l'enfant	p. 9
- L'âge de la mère	p. 11
- La parité	p. 13
- La taille de la mère	p. 15
- Poids de la mère et gain de poids gestationnel	p. 18
- L'hypertension et les toxémies gravidiques	p. 21
- Les conditions socio-économiques	p. 27
- La malnutrition maternelle	p. 30
- Le placenta	p. 34
- Considérations sur la malnutrition maternelle, les conditions socio-économiques et le rôle du placenta (en dehors des toxémies)	p. 43
- L'hypotrophie foetale à répétition - La question du facteur génétique maternel	p. 48
- Les antécédents d'avortement spontané ou provoqué	p. 51

- Les affections et malformations utérines	p. 54
- Les maladies maternelles chroniques antérieures à la grossesse (en dehors de l'hypertension artérielle)	p. 56
- La rubéole	p. 60
- Le tabagisme	p. 62
- L'alcoolisme	p. 68
- Les toxicomanies	p. 71
- Les carences vitaminiques	p. 73
- L'influence des radiations ionisantes	p. 76__
- L'artère ombilicale unique et les anomalies du cordon ombilical	p. 78
- Les causes diverses	p. 80
- Résumé	p. 84
- Conclusions	p. 89.
- Bibliographie	p. 91

